

ANNEE 1963

THÈSE

N°

1171

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITÉ

par

EBOKO EBELLE Simon

né le 16 mai 1926 à DOUALA (Cameroun)

Présentée et soutenue publiquement le : 19/63

TENTATIVES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE

Président : M. SCHAPIRA, Professeur

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

par

EBOKO EBELLE Simon

né le 16 mai 1926 à DOUALA (Cameroun)

Présentée et soutenue publiquement le :



TENTATIVES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE

Président : M. SCHAPIRA, Professeur

ANNÉE 1983

THÈSE

TOME I

DOCTORAT EN MÉDECINE

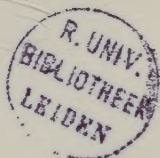
DIPLOME D'UNIVERSITÉ

par

EBOKO EVELLE Simon

né le 18 mai 1956 à DOUALA (Cameroun)

Présentée et soutenue publiquement le :



TENTATIVES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE

Président : M. SCHAPIRA, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	ABOULKER (P.)
	PATEL (J.)
	GORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
	MATHEY (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DECOURT (J.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	LAMY (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	HUGUIER (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DEGOS (R.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DELAY (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	GASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MILLIEZ (P.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	LENÈGRE (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANOGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GULTIER (M.)
Clinique toxicologique	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	DOMART (A.)
Sémiologie médicale	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Necker)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Orthopédie	JUDET (R.)
	COUINAUD (C.)		MEARY (R.)
	GILLOT (C.)		POSTEL (M.)
	OLIVIER (G.)		RAMADIER (J.)
	pr. s. ch.		
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	pr. s. ch.		PIALOUX (P.)
	ABELANET (R.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	CHOMETTE (G.)		LAPIERRE (J.)
	GOUYGOU (Ch.), m. conf.		
	NEZELOFF (Ch.)		BARCAT (J.)
Anesthésiologie	ORCEL (L.)		BINET (J.-P.)
	PAILLAS (J.)		CERSONNET (G.)
	KERN (E.)		CHATELIN (C.-L.)
Bactériologie	VOURC'H (G.)		DUBOST (Ch.)
	BARBIER (P.)		DUBOST (Cl.)
	pr. s. ch.		FAUREL (J.)
	CHRISTOL (D.)	Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F.)
	LE MINOR (L.)		GARBAY (M.)
	TOURNIER (P.)		GARNIER (H.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf.		(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
	BOURILLON (R.)		GERMAIN (A.)
	CARTIER (P.)		LATASTE (J.)
	DREYFUS (J.-Cl.)		LOYGUE (J.)
	GONNARD (P.)		MERGADIER (M.)
	KRUH (J.)		NATALI (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	JEROME (H.)		PELLERIN (D.)
			PERROTIN (J.)
Carcinologie	PLAS (F.)		ROBERT (H.)
	BOIRON (M.)		THOMERET (G.)
	DENOIX (P.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	MATHE (G.)		
	SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)		BERTHAUX (P.)
	DUPERRAT (B.)		BOIVIN (P.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		CROSNIER (J.)
			HARTMANN (L.)
Hématologie	BESSIS (M.)		LÉPER (J.) Pr. s. ch.
	BILSKI-PASQUIER (G.)		MAURICE (J.)
	DAUSSET (J.)		MIKOL (Cl.)
	DUHAMEL (G.)		RICHEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch.		AUSSANNAIRE (M.)
	MAROIS (M.)		BOUVIER (J.)
	RACADOT (J.)		BOUVRAIN (Y.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)		BRICAIRE (H.)
	CORNET (A.)		BRISAUD (H.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.		BROCARD (H.)
	BLANCHER (G.)		BUGE (A.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)		CATINAT (J.)
	SAPIN-JALOUSTRE (H.)		CHRÉTIEN (J.)
			COBLENTZ (B.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch.	Pathologie médicale	CONTAMIN (F.)
	DUPONT (V.)		COURY (C.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)		ÉTIENNE (J.-P.)
	GUENIOT (M.)		FREZAL (J.)
	HADENGUE (A.)		Fritel (D.)
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		HENNEQUET (A.)
	PERTUISSET (B.)		HIMBERT (J.)
Neuro-chirurgie	LAPRESLE (J.)		HOUSSET (E.)
			LAROCHE (Cl.)
Obstétrique	GRANJON (A.)		LESOBRE (R.)
	HERVET (E.)		LEVEQUE (B.)
	LE LORIER (G.)		MACREL (G.)
	LEVY (J.)		MCBEAU (L.)
	MORIN (P.)		NICK (J.)
	MUSSET (R.)		ROYER (P.)
	ROBEY (M.)		TOURNEUR (R.)
	SENEZE (J.)		WOLFROMM (R.)
Ophtalmologie	SUREAU (C.)	Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.)
	THOYER-ROZAT (J.)		LEPERCQ (G.)
	BRÉGEAT (P.)		MANDE (R.)
	DUBOIS (A.)		NOZZICONACCI (P.)
	SARAUX (H.)		POLONOVSKI (G.)
			ROSSIER (A.)
			VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) DOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	M. le Docteur HAHN (A.)	{
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),	{
	Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A la mémoire de notre fils Robert François 1911-1944

Cette thèse est aussi la mienne.

Elle a su partager nos difficultés, créer autour de nous un climat moral grâce auquel nous avons pu mener à bien nos études et la réalisation de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre tendresse et de notre estime.

A nos enfants.

A la mémoire de notre fils Edouard François EBELLE

Décédé le 6 janvier 1963

Nous dédions cette modeste étude.

A mon regretté père

A ma mère bien aimée.

Ce jour représente une partie de la somme d'efforts et de sacrifices qu'ils ont consentis pour nous permettre de terminer nos études.

Qu'ils veuillent trouver ici le témoignage fervent de notre reconnaissance et de notre amour filial toujours inspiré de leur exemple.

A nos frères et soeurs

A nos neveux et nièces

A toute notre famille.

Vers qui vont aujourd'hui nos pensées les plus affectueuses.

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur G. SCHAPIRA

Titulaire de la Chaire de Chimie Pathologique

Directeur du Laboratoire de Recherches de Biochimie
médicale de la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il nous permette de lui exprimer nos sentiments
de gratitude et qu'il veuille bien accepter l'as-
surance de notre profond respect et de notre vive
admiration.

A son Assistant

Monsieur le Professeur Agrégé J. ROSA

A qui nous devons tout dans l'élaboration de ce
travail. Sa cordialité et sa bienveillance alliée
à tant de science nous ont beaucoup ému. Nous le
prions de croire en notre respectueuse gratitude.

A notre beau-frère et ami Alexandre N. NYAMSY

Sous-Préfet à Ambani Cameroun.

A notre belle famille,

Nous leur savons infiniment gré de leurs marques d'affec-
tion et de leurs encouragements dans nos moments diffi-
ciles. Nous leur redisons tout notre attachement.

A tous nos collègues,

A tous nos amis.

A tous nos Maîtres,

A Monsieur le Docteur GOUDAL

Médecin des Hôpitaux

Médecin Chef de l'Hôpital d'Aubray-sous-Bois

A son Assistant,

Monsieur le Docteur PAUGAM

Nous gardons un inoubliable souvenir de notre stage dans leur service, grâce à l'enseignement qu'ils nous ont prodigué et grâce à leurs grandes qualités humaines.

Nous leur adressons un hommage sincère.

I - INTRODUCTION

Il n'est pas rare, en médecine, que le premier fait observé ne soit que la conséquence, la manifestation apparente, d'un mécanisme pathogénique qui n'est découvert qu'ultérieurement, secondairement.

L'anémie à hématies falciformes, les maladies drépanocytaires, ont dans la progression des connaissances qui les concernent, parfaitement obéi à cette loi.

C'est en effet l'aspect particulier, falciforme, des hématies de certains sujets, de certains malades, qui fut d'abord noté et décrit, en 1910 par HERRICK ; cette anomalie morphologique des globules rouges fut découverte parce que la symptomatologie clinique incitait à des examens systématiques du malade : un jeune Noir de vingt ans, présentant une asthénie profonde, de la dyspnée, des ulcères des membres inférieurs, un ictère avec pâleur des muqueuses, adénopathies axillaires, inguinales, épitrochléennes, douleurs musculaires et épigastriques très intenses. HERRICK insista sur la triade : anémie - ictère - hématies falciformes, qui demeure le tableau classique de la maladie qui porte son nom : l'anémie à hématies falciformes. Trois observations suivirent de près le cas princeps de HERRICK : celle de WASHBURN en 1911, celui de COOK et MEYER l'année suivante, ces derniers auteurs ayant eu le mérite d'insister sur la transmission familiale de l'affection. EMMEL en 1917 fit une découverte capitale : le sang des malades atteints, en l'occurrence une goutte de sang provenant de la malade de COOK et MEYER, placé entre lame et lamelle lutés à leurs bords à la vaseline, présente rapidement une multiplication des éléments falciformes. Puis des observations s'ajoutent, au long des années, lentement encore, mais qui toutes concernent des malades de race noire. On conclut donc qu'il s'agissait d'une affection spécifique de la race noire.

SYDENSTRICKER en 1923 apporte du nouveau : des éléments anatomopathologiques, et la notion d'un mécanisme d'hémolyse ; le terme de "Sickle cell anemia" a été employé pour la première fois par MASSON, en 1922.

Autre fait important : l'étude d'une famille de malades fait apparaître que si certains sujets réalisent la forme clinique de l'hémopathie, d'autres sont simplement porteurs de l'anomalie sanguine, mais sans aucun phénomène pathologique. Non seulement la nature génétique de la drépanocytose était ainsi établie, mais encore des distinctions devaient se faire dans les formes cliniques de son expression. Selon HUCK à qui l'on devait cette importante constatation, l'anémie à hématies falciformes, avec son cortège clinique varié et important, frappe essentiellement la race noire, la falciformation provenant d'une anomalie des globules rouges, à transmission héréditaire mendélienne, dominante ; le gène responsable devait avoir une expression, une pénétrance plus ou moins importantes, la symptomatologie étant alors plus ou moins sévère. On concevait ainsi qu'il y avait une forme sévère, une forme asymptomatique, et des formes intermédiaires de gravité moyenne.

L'observation de SILVERSTONI et BIANCO, en 1945, d'une falciformation des hématies chez un sujet de race blanche remettait en question les notions classiques. Mais cette fois la drépanocytose coexistait avec des stigmates de thalassémie mineure, ce qui apportait une nouvelle maladie falciforme, la micro-drépanocytose ou "Sickle-cell thalassémia disease" des Anglo-Saxons.

HAHN et GILLEPSIE, dès 1927, avaient constaté que chez certains porteurs d'éléments falciformes, le pronostic demeurait bon, sans aucune tendance vers l'évolution en anémie active ; ces auteurs proposèrent alors le terme de sickle-cell trait, pour désigner l'affection silencieuse des porteurs sains de la tare falciforme. Ils avaient en outre constaté que les éléments anormaux n'apparaissaient que si l'hémoglobine était à l'état réduit : fait confirmé de façon scientifique et objective en 1949 lorsque PAULING démontra par électrophorèse la présence d'une hémoglobine anormale dite hémoglobine S présente dans le sang des sujets à hématies falciformes. Une partie, voire la totalité du chromoprotéide respiratoire n'avait pas, chez les sujets sicklés, la même mobilité migratoire que chez les sujets sains qui eux possèdent l'hémo-

globine adulte normale A et hémoglobine normale foetale F ; en cas d'anémie sévère, on ne trouvait pas d'hémoglobine normale ; mais chez les porteurs sains d'hématies falciformes, c'est-à-dire présentant le "trait drépanocytaires", on trouvait un mélange d'hémoglobine anormale et d'hémoglobine adulte normale.

Dans le même moment, NEEL complétait les données relatives à la drépanocytose, en émettant une hypothèse de la transmission héréditaire de la malformation globulaire, hypothèse génétique qui était déjà celle de la thalassémie : si un sujet est hétérozygote pour le gène responsable de la tare thalassémique , il réalise une thalassémie mineure. S'il est homozygote pour ce même gène, il réalise une thalassémie majeure . Chez les Noirs , il existerait selon NEEL un gène responsable de la falciformation globulaire, ce qui chez le sujet hétérozygote, n'ayant donc reçu de ses parents qu'un seul gène, donnera l'état de "trait drépanocytaire" sans traduction clinique ; lorsque le sujet est homozygote, c'est-à-dire qu'il a reçu deux gènes de ses parents, il sera frappé de la forme anémique de la maladie. "Ne sont donc atteints d'anémie falciforme que les sujets ayant leurs deux parents porteurs de la tare falciforme ; si l'un des parents est sain et l'autre porteur du trait drépanocytaire, l'enfant sera soit sain, soit au plus porteur du trait, mais jamais atteint de l'anémie drépanocytaire.

La multiplication des essais électrophorétiques sur le sang des sujets atteints de drépanocytose a permis ces dernières années d'isoler d'autres hémoglobines anormales, en particulier C qui donnent elles aussi lieu à des "hémoglobinopathies", soit que l'anomalie reste isolée, soit qu'elle s'associe à une autre tare : nous verrons en particulier que la coexistence de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine C a pris en clinique une certaine importance.

ooo

Ces diverses acquisitions ont permis de donner à une certaine terminologie une signification sans laquelle nous ne pourrions poursuivre notre exposé :

tout d'abord, le drépanocyte, terme qui date de 1927 avec HAHN et GILLEPSIE, désigne le globule rouge en forme de faux ou de faucille, l'hématie drépanocytaire ou falciforme ; les anémies drépanocytaires désignent toutes les formes anémiques des maladies à hématies falciformes ; la drépanocytémie concerne une affection dont la seule expression est la présence d'hématies falciformes dans le sang, sans anémie, ni aucune autre symptomatologie clinique ; de tels sujets sont dits porteurs du trait sicklémique.

Mais on se trouve devant une maladie génétique, réalisée ou potentielle : donc dépourvue de tout moyen d'action étiologique, causal, sur la maladie. De fait, pendant longtemps on s'est borné à constater que le pronostic de l'anémie drépanocytaire était des plus sombres, une des causes habituelles de l'évolution fatale étant les accidents thrombo-emboliques, spléniques, rénaux, pulmonaires, hépatiques... Puis avec une meilleure connaissance de la maladie, de ses multiples expressions biocliniques et anatomopathologiques, on a cherché sinon à agir sur une maladie dont le caractère génétique semblait barrer la route à l'espoir d'une thérapeutique curative, du moins à s'opposer aux conséquences des complications observées. Ainsi est-on arrivé successivement à envisager des mesures chirurgicales, supprimant les foyers de thrombose puis des mesures pharmacologiques, en modifiant le taux de coagulation du sang, le degré d'oxygénation de l'hémoglobine ; on a tenté de remédier à des possibles carences, en acide folique, en vitamine B₁₂, en acides aminés. Bref, depuis quelques années un certain nombre d'essais surtout chimiothérapiques, dominés par l'emploi de l'acétazolamide ou Diamox d'une part, les corticothérapiques d'autre part, sans parler des méthémoglobinisants, à type bleu de méthylène, ont été réalisés, avec des résultats au moins temporaires et souvent encourageants.

Nous avons donc pensé, sur le conseil de nos Maîtres et grâce au précieux enseignement que nous avons reçu d'eux, que le moment était venu de faire une manière de bilan de ces thérapeutiques sinon nouvelles, du moins appliquées à des indications non prévues jusqu'ici, cela dans la perspective des hypothèses étiopathogéniques et aussi des données concrètes relatives à l'apparition du mécanisme de falciformation des hématies. Non seulement cette

mise au point peut être profitable dans l'immédiat, (soulager les malades, et prolonger leur vie), mais encore elle nous paraît ouvrir des perspectives d'avenir des plus intéressantes.

oOo

Nous avons adopté le plan de travail suivant : nous rappellerons tout d'abord les caractères anatomocliniques et génétiques des maladies drépanocytaires, aussi bien l'anémie à hématies falciformes, forme réalisée et grave, que le sickle-cell "trait" ,sans traduction clinique ;

nous poursuivrons par un exposé des hypothèses étiopathogéniques relatives au mécanisme de l'apparition ou de la persistance de l'hémoglobine anormale responsable de la déformation falciforme des hématies du malade ;

de ces divers éléments dérivent les tentatives thérapeutiques, à visées plus symptomatiques que causales mais qui ont déjà donné des résultats intéressants, et surtout, encourageants. Ces méthodes sont variées comme le sont les explications pathogéniques de l'hémoglobinopathie responsable : corticothérapie, anticoagulants, méthémoglobinisants, anti-histaminiques, antimalariques, acétazolamide, acide folique, transfusions sanguines sous diverses formes, chirurgie palliative enfin, surtout splénectomie.

La question nous intéresse particulièrement puisque les maladies drépanocytaires sont certainement beaucoup plus fréquentes chez l'Africain ; notre but de vie, après avoir recueilli en France un enseignement médical très complet, est son utilisation auprès de nos compatriotes précisément particulièrement menacés par des accidents drépanocytaires. L'accident survenu à ce pilote Américain de race noire est encore dans toutes les mémoires...

oOo

II - RAPPEL DES CARACTERES ANATOMO-CLINIQUES ET GENETIQUES DES MALADIES DREPANOCYTAIRES

A côté des formes d'association avec une autre hémoglobinopathie, il est classique d'en distinguer deux formes cliniques ; répondant du reste à une notion génétique précise :

- la forme homozygote dite SS ou anémie drépanocytaire de Herrick, donnant lieu à de multiples et variables signes cliniques. Elle est le fait de sujets ayant hérité leur tare des deux parents et chez qui la proportion d'hémoglobine anormale est très élevée, allant de 60 à 99 et même 100% de la totalité du chromoprotéide (en tous cas toujours supérieure à 50%).

- la forme hétérozygote dite AS ou trait sicklémiq, dans laquelle en dehors de l'aspect anormal des globules rouges, aucune manifestation pathologique n'est apparente. Chez de tels sujets, l'examen des ascendants directs montre qu'un seul d'entre eux a pu transmettre la tare. Le taux d'hémoglobine anormale dans ces cas ne dépasse pas 45%. Mais nous verrons plus loin que cette notion de forme asymptomatique a été reconsidérée depuis quelques années à la lumière de certains faits d'observation. Elle est reconnue actuellement comme pouvant être responsable d'accidents parfois graves.

Dans tous les cas, les manifestations cliniques seront dominées par 2 facteurs essentiels pouvant plus ou moins s'intriquer, ce sont :

- la production d'une anémie de type hémolytique, d'intensité variable,

- les thromboses vasculaires mécaniques, pouvant intéresser n'importe quelle région de l'organisme et réaliser des accidents d'ischémie, d'infarctus.

1 - Voyons d'abord l'anémie drépanocytaire : affection chronique, hémolytique, se manifestant parfois - mais rarement dès la naissance, plus généralement dans la petite enfance ou au contraire plus tardivement. Il y a absence de concordance entre le début apparent et le début réel de la maladie. En effet, si la tare existe à la naissance, elle ne s'extériorise que plus tard lorsque progressivement l'hémoglobine anormale formée après l'hémoglobine foetale aura atteint un certain taux. Chez un enfant bien surveillé par la famille ou par le Médecin, les anomalies sanguines peuvent déjà être détectées vers l'âge de 4 - 6 mois : taux modéré de normoblastes, réticulocytose, anisocytose, poikilocytose modérées, hémoglobine encore dans les limites de la normale, leucocytose précoce, puis l'évolution peut emprunter des modes différents :

- poussée hémolytique aiguë avec moelle aplastique pouvant être rapidement mortelle.

- plus souvent, installation d'une anémie modérée, non spécifique faisant retarder le diagnostic à l'adolescence et parfois à l'âge adulte jeune. L'évolution procède par poussées, mais certains symptômes persistent pendant les rémissions : asthénie physique et psychique, pâleur des muqueuses, subictère conjonctival. L'anémie est profonde (autour de 3 millions), mais bien supportée, de type normochrome ou légèrement hypochrome avec parfois augmentation du volume globulaire moyen par tendance à la macrocytose. L'étude de ces globules rouges morphologiquement anormaux montre que leur résistance globulaire est normale. Par contre, leur durée de vie in vivo, contrôlée par marquage au chrome radioactif selon la méthode d'Ashby, est nettement écourtée. La normoblastose se situe entre 1 et 10% des G.B., parfois elle s'élève à 40% ; la réticulocytose se situe entre 10 et 20% ; l'hyperleucocytose est constante, entre 10 et 20.000. Le myélogramme est celui de toute anémie hémolytique : moelle hyperplasique, normoblastes entre 50 et 70% , parfois falciformes ; de longs filaments myéliniques prolongent l'étirement de quelques cellules rouges, aspect qui n'est

vu que dans l'anémie drépanocytaire, et jamais dans le trait. L'hémolyse est plus ou moins importante, mais constante.

Au syndrome ictéro-anémique s'ajoute un syndrome spléno-hépatoganglionnaire. Comme à tous les autres niveaux, la rate est le siège d'engorgement, de microthromboses avec sclérose progressive et microsplénie terminale. Il faut donc savoir que dans l'anémie drépanocytaire, il n'y a pas souvent de splénomégalie - celle-ci n'existant alors qu'au début - , mais qu'il y a au contraire une atrophie réalisant une auto-splénectomie. Le rôle de cet organe dans l'érythropoïèse, sa situation anatomique profonde en font une zone de prédilection des mécanismes de thrombose. Aussi son atteinte est-elle fréquente. Nous verrons plus loin les déductions thérapeutiques qu'on en a tirées.

La micro-polyadénopathie - axillaire, cervicale, inguinale, épitrochléenne - est surtout constatée chez le tout jeune enfant. Histologiquement, il s'agit d'un engorgement des sinus ganglionnaires avec dépôts d'hémosidérine.

Le foie subit lors des crises aiguës, des poussées hypertrophiques. On note généralement une insuffisance de la cellule hépatique traduite par une hyperbilirubinémie directe souvent transitoire d'ailleurs ; élévation de l'urobilinogène fecal, témoin de la destruction globulaire et dont la chute serait de sombre pronostic, perturbations des épreuves fonctionnelles du foie, augmentation du temps de Quick, rétention importante de la B.S.P. perturbation des phosphatases mais traduisant sans doute davantage les lésions osseuses ; diminution des albumines sériques, augmentation des globulines, surtout des fractions alpha 2 et bêta avec baisse des alpha I. Ces altérations n'ont en réalité rien de spécifique pour l'anémie drépanocytaire.

La lithiase vésiculaire est fréquente, surtout chez les sujets plus âgés.

Intervenant isolément, ou simultanément, d'autres manifestations épisodiques vont marquer l'évolution clinique en empruntant un mode plus ou moins aigu et plus ou moins régressif. Ce sont :

- les ulcères de jambe : surtout juxta-malléolaires, fréquentes, et rappelant le type variqueux banal. Ils sont considérés par certains auteurs comme étant de bon pronostic. Il est possible que la formation de ces lésions soit favorisée par la stase vasculaire provoquée par les hématies falciformes. La fréquence des ulcères dits phagédéniques en pays d'endémicité drépanocytaire a été l'objet d'une étude faite au Cameroun par BECQUET, GASTEAU et HAPPI qui ont voulu y voir une relation possible entre les 2 maladies.

- les crises douloureuses abdominales

. soit généralisées, s'accompagnant d'un tableau de gastro-entérite aiguë et relevant d'un infarctus mésentérique,

. soit localisées à l'hypochondre G et en rapport avec un infarctus splénique.

Dans les deux cas : tableau d'abdomen aigu, de diagnostic parfois très difficile et pouvant entraîner par erreur une intervention chirurgicale, alors que spontanément tout peut rentrer dans l'ordre en quelques jours.

- Les douleurs musculo-ostéo-articulaires : à type d'arthralgies, d'ostéo-arthrite aiguë ou subaiguë, d'ostéomyélite, souvent fugaces et régressant pour se reproduire ensuite. Cette évolution peut donner le change avec des crises de R.A.A., mais on s'aperçoit alors que les signes biologiques de cette maladie manquent : V.S. et antistreptolysines notamment sont normales. Ces manifestations osseuses d'une extrême fréquence peuvent constituer le seul signe révélateur de la maladie comme en témoignent de nombreuses observations, en particulier celle de WORMS, CLAY et LE GUEN et celle de BLOCH-MICHEL, CAUCHOIX et BENOIST.

Les lésions radiologiques, diffuses, généralisées, rappellent celle de l'anémie de COOLEY. Sur les clichés, on constate à la fois un processus de lyse et un processus de régénération osseuse mal systématisé ; le tissu osseux compact et la médullaire sont atteints : corticale amincie, médullaire élargie ; géodes, plages de décalcification voisinent avec des zones d'hypercondensation et de productions ostéophytiques . Au total images de nécrose ischémique et de reconstruction à partir de l'os détruit, en rapport avec des throm-

bores artérielles au sein de l'os.

- Les manifestations cardio-vasculaires :

- . soit sous forme d'infarctus du myocarde
- . soit sous forme de gros coeur anémique avec signes de défaillance plus ou moins compensée. Son association avec les manifestations articulaires ne peut qu'ajouter à la confusion avec le R.A.A.

- les accidents respiratoires : leur fréquence est estimée entre 7 et 17% environ. Le tableau clinique évoque le plus souvent une pneumopathie aiguë, parfois hémoptoïque avec à la radio des zones d'opacités nuageuse ou de condensation massive, siégeant aux bases pulmonaires. On retrouve ici aussi le même mécanisme de thrombose par hématies falciformes et débris hématiques ; thromboses qui sont essentiellement récidivantes et qui entretiennent ou favorisent les infections respiratoires, ce qui peut à la longue aboutir à un aspect d'hémossidérose avec image de type miliaire, et à la fibrose (GRIVAUX). L'insuffisance respiratoire ainsi constituée va à son tour, du fait de la désaturation du sang artériel systémique - due à des shunts multiples et à des troubles de la diffusion -, favoriser la falciformation. D'où l'installation d'un cercle vicieux. KOURISKY, PIERON ont publié l'observation d'une drépanocytose chez un Blanc, révélée par un infarctus splénique survenu à la suite d'une poussée aiguë chez un insuffisant respiratoire chronique.

- les complications rénales : presque constantes , de gravité variable : albuminurie isolée, évolution possible vers une néphrite azotémique, tendance à la polyurie avec un faible pouvoir de concentration des urines, grosses hématuries ou simple hémoglobininurie, autant d'aspects que l'on peut rencontrer. On conçoit que la perturbation des fonctions d'un organe essentiellement chargé de la régulation de l'équilibre acido-basique puisse être un grand handicap chez ces malades.

- les complications neurologiques : sont d'un grand polymorphisme : syndromes hémiplésiques, pseudo-poliomyélitiques épileptiformes, avec modifications du tracé électrique.... Les vaisseaux apparaissent alors obstrués par de

véritables bouchons faits de la boue d'hémoglobine et de débris cellulaires. Ces complications sont capables de régression spontanée.

WINTROBE insiste sur la fréquence des altérations vasculaires du fond d'oeil : veines élargies, sinueuses, en dehors de toute hypertension artérielle, d'artério-sclérose et de néphropathie.

Ainsi brièvement rappelés, ces divers éléments vont s'ordonner dans le temps, et se greffer en notes aiguës sur un fond chronique d'anémie et de subictère, à la faveur de certaines circonstances que nous étudierons plus loin.

Il faut ici signaler la fragilité, l'extrême réceptivité de ses sujets aux infections et autres agressions, ce qui a motivé de la part de certains auteurs la recherche d'une possible baisse des gammaglobulines. Ces infections sont du reste une cause fréquente de la fin précipitée de ces malades .

mOo

2 - Quant au trait sicklémique, il était décrit comme cliniquement asymptomatique, l'anomalie étant uniquement hématologique et consistant en la présence de rares drépanocytes dans le sang circulant, avec un test de falciformation positif. Mais l'observation de plusieurs sujets permet actuellement de conclure avec VAUCEL que cette tare entraîne un certain nombre de manifestations cliniques. Deux ordres d'accidents sont fréquents : les hématuries et les infarctus spléniques. D'autres tableaux ont été décrits, semblables à ceux de la forme homozygote, mais sur un mode mineur. Le danger de cette forme réside notamment dans le fait qu'elle reste insoupçonnée, mais cependant sensible aux phénomènes d'anoxie ou simplement d'hypoxie responsables en majeure partie de la falciformation et par conséquent des accidents, parfois brutaux et imprévisibles.

Cette notion de trait sicklémique à l'origine de manifestations cliniques, le polymorphisme de ces manifestations doivent être soulignés avec insistance pour les pays où la drépanocytose sévit à l'état "endémique". Le médecin exerçant dans ces régions doit toujours les avoir présentes à l'esprit pour éviter certaines erreurs de diagnostic et pouvoir appliquer selon les cas une certaine thérapeutique. Combien de syndromes jadis inexplicables chez un même sujet sont aujourd'hui rapportés à leur véritable cause dès l'instant où il a été possible de pratiquer sur place, en Afrique, des examens de laboratoire appropriés ! La connaissance de cette notion permet en outre d'éviter ou de préparer de tels malades à des méthodes de traitement qui, bénins pour un sujet normal, peuvent être catastrophiques pour eux.

oOo

3 - A côté de ces deux formes comportant uniquement de l'hémoglobine S, la multiplication des études électrophorétiques a permis d'isoler d'autres aspects associant l'hémoglobine S et une autre hémoglobine anormale sous la forme d'un double hétérozygotisme. C'est le cas notamment de l'Hb C et de la thalassémie qui viennent majorer ou atténuer les signes de la drépanocytose. Ces hémoglobinopathies comportent elles-mêmes des hématies en cible avec des signes cliniques plus ou moins semblables à ceux de l'hémoglobino-
se S. Leur diagnostic ne pourra du reste être fait que grâce à des examens de laboratoire spéciaux.

Il convient de signaler l'association particulièrement fréquente des hémoglobinoses S et C qui revêt en clinique depuis quelques années une grosse importance. La majorité des accidents décrits chez les sicklémiques hétérozygotes le sont en association avec l'hémoglobine C. Cette dernière entraîne une splénomégalie constante et permet cependant une survie prolongée.

Mais ces associations n'ont pour notre exposé qu'un intérêt secondaire. Aussi nous n'insisteront pas sur elles.

oOo

Sur le plan biochimique : un bref rappel pour situer le problème de la drépanocytose est nécessaire.

Normalement chez l'homme on trouve :

a - à la naissance : une hémoglobine dite foetale qui constitue la quasi totalité du pigment sanguin. Cette hémoglobine persiste jusqu'à l'âge de 4 - 6 mois, puis disparaît progressivement pour faire place,

b - à l'âge adulte, à 3 autres hémoglobines :

- l'Hb AI ou A tout court qui représente environ 88% de l'Hb adulte,
- l'Hb A3 qui représente 10% environ
- l'Hb A2 qui représente 2 à 3%.

Chacune de ces hémoglobines est composée de quatre chaînes peptidiques disposées en 2 couples identiques, soit 2 paires de chaînes. Quatre types de chaînes sont actuellement identifiés, ce sont les chaînes α , β , γ , δ . Deux d'entre elles sont toujours retrouvées dans chacune des hémoglobines. Ainsi :

- | | | | | | | |
|--------------|---|---|----------------------------|----------|----|----------------------------|
| - Hb Foetale | = | 2 | paires de chaînes α | et | 2 | paires de chaînes γ |
| - Hb A1 | = | 2 | " | α | et | 2 " β |
| - Hb A2 | = | 2 | " | α | et | 2 " δ |

Après les travaux de ITANO, SCHROEDER et VINOGRADOV ayant permis la séparation et l'identification de ces chaînes, INGRAM a pu démontrer que chez les sicklésimiques, seule l'Hb A1 était différente de l'Hb du sujet normal, différence tenant au fait que dans la constitution de la chaîne β , un acide glutamique est remplacé par une valine. La chaîne α reste absolument normale de même que les autres hémoglobines.

La drépanocytose se définit donc comme une maladie moléculaire de l'hémoglobine, une β -hémoglobinopathie.

Tout ceci explique pourquoi la maladie ne se déclare pratiquement pas avant l'âge de 6 - 7 mois, c'est-à-dire tant que persiste un taux élevé d'Hb foetale qui elle, est normale. Elle n'apparaîtra qu'avec la formation de l'Hb adulte.

Cette anomalie certaine et portant sur un seul acide aminé au milieu de plus de six cents qui constituent l'Hb paraît minime et a priori insuffisante pour expliquer les diverses manifestations que l'on observe. Il n'en reste pas moins que cette Hb anormale comporte des caractères tout à fait particuliers dont nous retiendrons pour l'essentiel :

a - une vitesse de migration à l'électrophorèse différente de celle de l'Hb A normale et de l'Hb foetale. Son point isoélectrique se situe en effet à 7,09 alors que celui des 2 autres est respectivement de 6,87 et 6,94.

b - une diminution, voire une incapacité fonctionnelle dans son rôle de transporteur d'O₂ et d'échanges cellulaires intimes.

c - enfin et surtout une solubilité différente en solution concentrée de sels neutres et qui s'abaisse plus particulièrement en phase réduite, en milieu désoxygéné.

URUTZ a comparé la solubilité des 2 hémoglobulines. Pour la normale, la solubilité n'est abaissée que de 50% par l'absence d'oxygénation ; pour l'Hb S, elle est 20 à 50 fois plus faible. Mais fait important, cette Hb retrouve sa solubilité lorsqu'on la remet immédiatement en contact avec l'O₂. Si par contre le taux d'Hb anormale est important et la réduction suffisante, on voit celle-ci se précipiter sous forme de boue, de gel insoluble : c'est le phénomène du "gelling" ; les molécules d'Hb se disposent en "longues chaînes à trajets parallèles, en "tactoides" qui déforment les hématies, les étirent et leur fait prendre de ce fait la forme d'une faucille : ce sont les drépanocytes, bien connus pour leur fragilité, leur courte durée de vie et aussi leur grande tendance à s'agglutiner entre eux.

Ces phénomènes, étudiés in vitro au laboratoire, constituent des tests de diagnostic dont le principe commun est la privation d'O₂ suivant la technique d'EMMEL aujourd'hui plus ou moins modifiée. En cas d'anémie falciforme type SS, la réponse est positive à 80 et même 100% des hématies déformées. S'il s'agit d'un porteur de trait falciforme, les hématies anormales apparaissent plus lentement et en moins grande quantité. Il faut poursuivre l'épreuve. La quantité d'Hb anormalement conditionne donc le degré de falciformation et partant la gravité des accidents.

Car cette falciformation doit être tenue pour responsable à la fois de l'hémolyse par éclatement des hématies déformées et du mécanisme des thromboses dues à la congglomération de la boue hémoglobinique insoluble, des drépanocytes agglutinés et des débris cellulaires résultant de l'hémolyse. Telle est du moins l'explication qu'on s'accorde à donner aux divers phénomènes qui entourent l'Hb S. Il s'agit donc au départ de thromboses mécaniques ; mais bien vite un cercle vicieux s'installe : l'obstruction vasculaire favorise la stase, la stase favorise l'anoxie, et l'anoxie engendre la falciformation, l'hémolyse et les thromboses, en même temps que le sang chargé d'Hb insoluble devient de plus en plus épais, visqueux. Le processus initial tend alors à devenir irréversible.

Deux facteurs principaux semblent donc à la base du déclenchement de la falciformation et de ses accidents :

- 1 - le taux élevé des hématies en Hb S, taux dont dépend la gravité de la maladie,
- 2 - la pauvreté du milieu en O₂.

Dans la pratique cependant, les faits apparaissent parfois discordants, en ce sens qu'il n'est pas toujours possible de mettre en évidence le 2^e facteur. Et l'on voit des crises drépanocytaires survenant en l'absence de toute cause apparente, ou du moins suffisante pour les provoquer. Un 3^e facteur entre-t-il en ligne de compte ? On ne peut dans ces cas s'empêcher de constater, au sein des mêmes populations, la coexistence de la drépanocytose et de l'hérédité du gène pour la déficience en glucose-6-phosphate déhydrogénase transmis lui aussi suivant

le mode dominant et dont on sait qu'il prédispose à l'hémolyse. Examinant ainsi 8 cas d'hémoglobinoopathies, ANDRE, DREYFUS et MALESSENET ont mis cette tare en évidence chez 3 sujets : 2 sicklésimiques hétérozygotes et 1 hémoglobinoase C hétérozygote. On peut donc se demander si cette enzymopénie, responsable du phénomène d'hétéroase vis à vis du paludisme chez les hétérozygotes drépanocytaires (suivant la théorie de HALDANE, MOTULSKY et ALLISON), ne sensibiliserait pas le malade homozygote déjà si handicapé, aux crises hémolytiques. Ce fait mérite bien entendu une étude approfondie.

oOo

- Transmission mendélienne dominante comme il est dit plus haut, non influencée ni par le sexe, ni par le groupe sanguin.

- Maladie fréquente, mais non exclusive à la race noire.

Tels sont ses caractères génétiques principaux.

oOo

Ces diverses constatations et hypothèses confrontées avec les faits d'observation, ont suscité dès le début un certain nombre de suppositions étio-pathogéniques tendant à rendre compte du rôle des parasitose observées chez les sicklésimiques, du rôle du foie, de la rate, tous éléments qui ont servi de bases aux tentatives thérapeutiques dirigées contre la maladie. De même, on a cherché à déterminer le mécanisme exact aboutissant à la déperdition de l'O₂ de l'hémoglobine. Nous évoquerons les hypothèses les plus discutées actuellement avant d'envisager les thérapeutiques qui en découlent.

Ces constatations et hypothèses ont d'autre part permis de préconiser des mesures prophylactiques et d'orienter les travaux des chercheurs vers des perspectives précises.

oOo

III - HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES

La drépanocytose est une maladie génétique, et elle est donc présente, réalisée ou en puissance, dès la naissance. Mais chez certains sujets, la maladie va se réaliser pleinement, avec ses différentes manifestations anatomocliniques, alors que chez d'autres, elle demeurera à l'état de tare. Dans tous les cas, le drépanocyte n'est pas constamment présent dans le sang et seuls des facteurs vont déclencher la crise drépanocytaire. Si à l'origine de la falciformation il y a anoxie, ou hypoxie, on peut aussi se demander dans quelle mesure les diverses fonctions organiques, en particulier hépatiques et spléniques, les diverses affections parfois observées chez le sicklémique, en particulier les parasitoses, jouent un rôle déclenchant : ceci n'a pas qu'un intérêt dogmatique, mais surtout un intérêt directement pratique puisque selon ces constatations, on pourra orienter utilement les mesures thérapeutiques susceptibles de se montrer efficaces, au moins sur le plan symptomatique.

oOo

Le mécanisme direct responsable de la falciformation reste donc le manque d'oxygène qui entraîne la falciformation engendrant à son tour l'hémolyse : celle-ci existe au premier plan de l'anémie drépanocytaire et les autres formes de sicklémies, sauf pour le trait drépanocytaire sans traduction clinique ; cependant dans la maladie falciforme à hémoglobine C le processus hémolytique peut être compensé par une hyperactivité médullaire, et il ne se produit pas d'anémie. Aussi cette forme de sicklémie risque parfois d'être confondue avec le trait drépanocytaire.

Dans ce dernier état, il faut que l'anoxie soit beaucoup plus profonde pour faire apparaître la falciformation que dans l'anémie drépanocytaire. Ce phénomène doit être attribué avec vraisemblance au taux d'hémoglobine anormale, qui n'est que de 24 à 45 pour 100 dans la tare et de 80 à 100 pour 100 dans l'anémie drépanocytaire. Dans les variétés de sicklémie récemment identifiées, on peut trouver des hématies porteuses de quantités intermédiaires d'hémoglobine anormale, entre 50 et 80 pour 100, ce qui donne de plus grandes tendances à la falciformation que dans le trait drépanocytaire, mais des tendances plus faibles que dans l'anémie à hématies falciformes dans des conditions égales d'hypoxie.

Le rôle de la rate ne saurait être nié, comme dans tous les états comportant des troubles hématologiques entraînant une anémie plus ou moins marquée. On comprend que l'observation clinique, anatomopathologique et hématologique aidant on se soit intéressé à cet organe et que les tentatives thérapeutiques qui lui ont été consacrées semblent au moins théoriquement très justifiées. Nous verrons que des résultats pratiques ont été également atteints.

Le rôle du foie a été étudié également par divers auteurs chez les malades atteints de sicklémie. Un travail récent et très complet a été publié par GREEN, CONLEY et BERTHRONG. Ces auteurs ont exploré l'état du foie chez 50 malades atteints de la maladie drépanocytaire sous ses diverses formes : 35 cas typiques, avec anémie à hématies falciformes, anémie persistante, ictère, épisodes récidivants de douleurs abdominales et dans les membres inférieurs. Onze malades avaient une maladie drépanocytaire plus atypique, avec phases d'anémie, ictère, et sauf dans un cas, symptômes caractéristiques de la crise falciforme. Cinq malades paraissaient atteints de la forme hétérozygote de la maladie avec toutefois une symptomatologie nette. L'étude ne comporte en effet aucun cas de "trait drépanocytaire". Toutefois des épreuves hépatiques pratiquées chez ce type de malades ont toujours donné des résultats normaux.

Sur les 50 cas de drépanocytose clinique, on a trouvé à un moment quelconque de l'évolution une nette hépatomégalie chez 33 malades ; dans tous les cas d'anémie drépanocytaire il existait un ictère ; chez trois malades avec drépanocytose atypique, l'ictère était trop discret pour être décelé cliniquement.

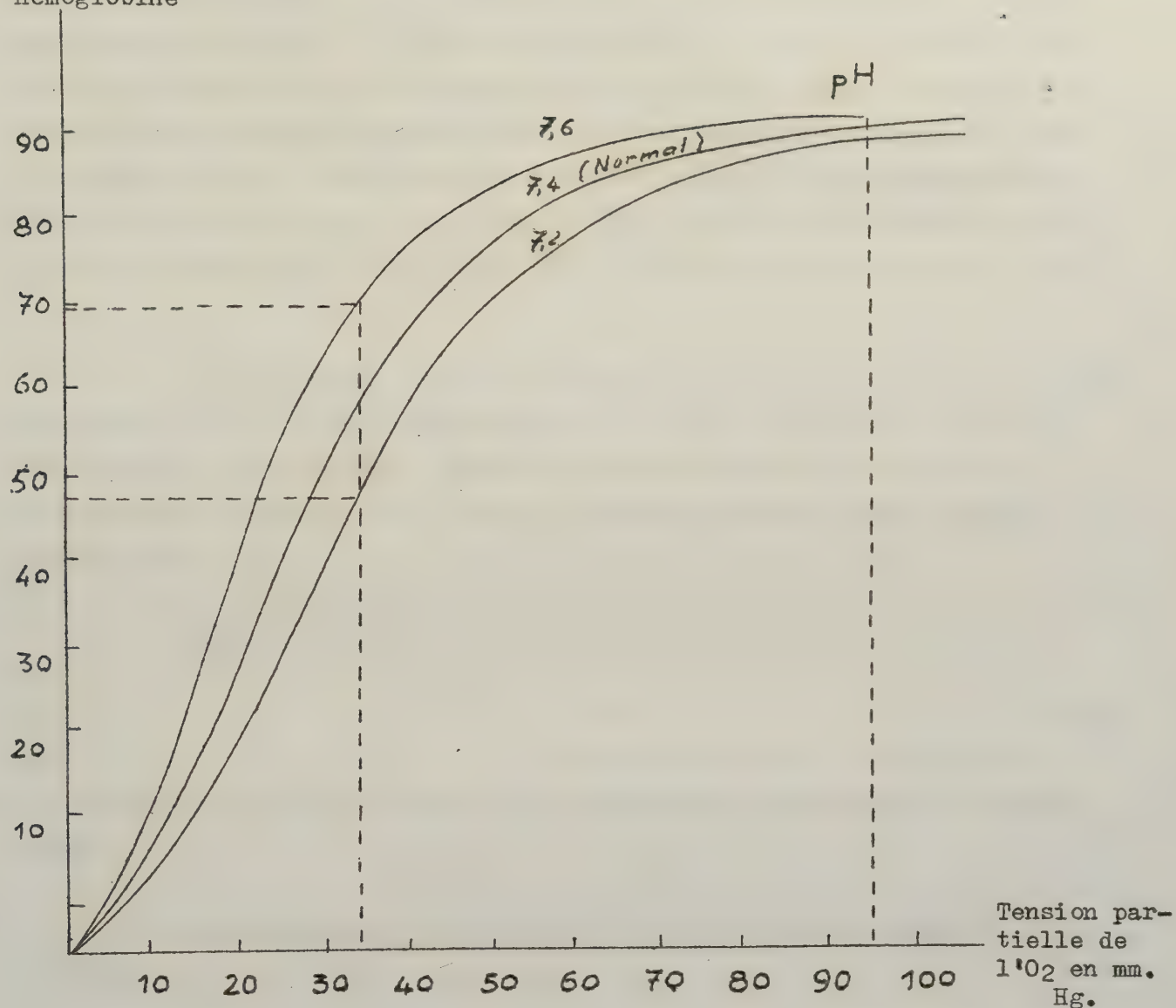
Pourtant la bilirubinémie a toujours été plus élevée que normalement. Les épreuves fonctionnelles ont donné des réponses généralement anormales, avec dans quatre cas en particulier des troubles graves. Aussi les auteurs pensent-ils pouvoir conclure que le trouble de la fonction hépatique paraît être une manifestation spécifique de l'anémie sicklémique et ne semble pas pouvoir être expliquée autrement. CHOREMIS et ses collaborateurs ont établi les courbes de tolérance des amino-acides et le comportement de l'acido-urique chez les malades atteints de drépanocytose et d'anémie de Cooley et ont trouvé de nettes anomalies qu'ils mettent en rapport avec un trouble de la fonction hépatique chez ces malades.

Quant à LE PIERCE RATH, il a objectivé une carence en acide folique chez les drépanocytiques, et pour lui cette anomalie intervient dans la pathogénie des crises falciformes. Si la fonction hépatique est perturbée, on peut se demander quelles sont les bases anatomopathologiques de ces troubles. GREEN et CONLEY ont donc procédé à des recherches nécropsiques au niveau du foie de sicklémiques. La dysfonction hépatique leur a paru due à un trouble grave de la circulation sanguine au niveau du foie, trouble qui s'ajoute aux répercussions de l'anémie, de la falciformation des hématies dans les sinus hépatiques, et à l'encombrement par des hématies phagocytées des voies sanguines et biliaires ; enfin, une obstruction est également due aux cellules de Kupffer en partie détruites par la phagocytose. CONLEY insiste sur le fait que ces processus d'encombrement des voies sanguines hépatiques par les hématies falciformes et par les cellules de Kupffer phagocytées ne se retrouvent que dans l'anémie à hématies falciformes. Dans quatre cas, il a de plus trouvé des signes morphologiques de lésion de la cellule hépatique, et de cirrhose.

LE ROLE DU pH dans le déclenchement des crises drépanocytaires a été invoqué par GREENBERG et KASS en 1958.

En effet, en solution simple, la dissociation de l'O₂ de l'hémoglobine dépend de la pression du CO₂ plasmatique, pression qui elle-même dépend de la quantité de ce gaz dans le plasma. Toute tendance vers l'acidose va donc accélérer la fuite de l'O₂ de l'Hb. Or l'apparition de la transformation falciforme de l'hématie est directement liée à la présence d'Hb réduite au sein de l'hématie.

Saturation en O_2
de l'Hémoglobine



La courbe de saturation de l'hémoglobine est fonction du pH.

Si à la pression de 95 mm. Hg, la saturation oxy-hémoglobinée est totale, on voit qu'elle décroît rapidement quand le pH devient acide et se maintient quand le pH devient alcalin.

Par ailleurs, les travaux de END, puis ceux de SWINDLE et WAGNER, ont montré que lorsque la pression du CO₂ augmente, le pouvoir de combinaison de ce gaz diminue. Son excès entraîne alors une acidification du milieu qui provoque des phénomènes d'agglutination erythrocytaire intra-vasculaire, alors que l'alcalinisation tend à abaisser et même à prévenir cette agglutination. Des expériences faites sur les animaux en 1945 par WAGNER ont permis de retrouver la même agglutination avec des lésions d'infarcissement au niveau de la pie-mère.

On conçoit donc qu'un tel mécanisme ne peut que faciliter et aggraver les accidents chez un sujet drépanocytaire. On conçoit également l'importance des affections "acidosantes" : pneumopathies chroniques avec insuffisance respiratoire, perturbation des fonctions rénales notamment, dans la genèse des accidents.

Toujours à propos de l'acidose, OLIVIER et JULIEN (de Marseille) ont mis l'accent sur l'accélération des tests à l'héparine au cours des décompressions rapides, accélération dans laquelle, disent-ils, l'acidose sanguine paraît jouer un rôle certain ". Ce qui serait en faveur de l'utilisation - dans certains cas tout au moins - des anticoagulants préconisés par certains auteurs.

Trois mécanismes semblent donc entrer en ligne de compte en cas d'acidose :

a - la fuite rapide de l'O₂ de l'hémoglobine, entraînant une chute du taux de saturation sanguin en O₂. On se trouve alors dans le même cas que lorsqu'il y a un défaut d'oxygénation par baisse de la pression partielle de l'O₂ atmosphérique ou alvéolaire venant perturber l'hématose. C'est le cas par exemple en atmosphère raréfiée, dans les troubles de la ventilation pulmonaire. Or les expériences de THORNELL et HENDERSON, puis de FINDLAY sur des sicklémiqes maintenus dans des caissons de décompression ont montré qu'il y a falciformation lorsque le taux de saturation en O₂ tombe au-dessous de 55%.

b - l'agglutination des érythrocytes à l'intérieur des vaisseaux ;

c - la tendance à l'hypercoagulabilité sanguine,

ces deux derniers phénomènes étant peut-être liés.

Dans tous les cas, cette modification du pH apparait comme une cause de premier plan dans la production de la falciformation et de ses accidents. D'où l'intérêt d'une thérapeutique alcalinisante pour le rétablissement d'un pH normal.

oOo

Un dernier point retiendra notre attention : la signification des parasitoses susceptibles de coexister avec l'anémie à hématies falciformes, cela d'autant plus que l'hémapathie qui nous occupe est particulièrement observée dans les régions d'endémie parasitaire.

G. CHARMOT et R. REYNAUD se sont intéressés à la coexistence de l'ankylostomiase et de la drépanocytose. 50 enfants porteurs du trait drépanocytaire ont été trouvés parasités par les ankylostomes dans la proportion de 64%., ce qui correspond au taux d'infestation des enfants de la région de Brazzaville. Mais chez 46 enfants atteints d'anémie drépanocytaire, la proportion de parasités n'a été que de 26%.. Aussi les auteurs suggèrent-ils que les enfants souffrants d'anémie drépanocytaire semblent nettement moins souvent atteints par l'ankylostomiase que les enfants indemnes de l'hémapathie, ou simplement porteurs du "trait". Cette infestation parasitaire pourrait donc bien être influencée par la nature de l'hémoglobine de l'hôte, ce que suggèrait déjà RAPER il y a quelques années. Cette relative protection vis-à-vis de l'ankylostome, si elle devait être confirmée, ne saurait cependant pas jouer de rôle dans la transmission de la tare, les homozygotes n'atteignant pratiquement jamais l'âge adolescent. G.F. JACOB de son côté a récemment rappelé que le trait drépanocytaire confère une certaine protection vis-à-vis du paludisme ou du moins de ses manifestations les plus sévères. En ce qui concerne l'ankylostomiase, les régions d'endémie coïncident

avec celles du trait drépanocytaire, comme cela est également le cas pour le paludisme. BEET en 1946 avait déjà étudié les rapports entre drépanocytose et parasitoses tropicales ; mais il n'avait pas trouvé de différence significative d'infestation entre les malades atteints d'anémie à hématies falciformes et les malades porteurs simplement de la tare, alors que précisément la nature et le taux des hémoglobines anormales diffèrent si profondément. Les recherches de JACOB aboutissent à des conclusions négatives, puisque, pour cet auteur, la proportion des sicklémiques infestés n'est pas suffisamment supérieure à celle des sujets indemnes d'hémopathie pour autoriser une affirmation nette. Pour A.C..ALLISON cependant, le trait drépanocytaire assurerait une certaine protection vis-à-vis de l'infestation par paludisme tertiaire. Les recherches de ALLISON en Afrique ont permis d'établir la très grande fréquence du trait drépanocytaire, ce qui pour lui ne saurait uniquement s'expliquer par des faits de mutation, mais relèverait également de la présence d'une forte endémie palustre ; il pourrait donc y avoir un certain rapport entre le trait drépanocytaire et le paludisme, le premier conférant une certaine protection vis-à-vis du second (phénomène d'hétéroïose), ce qui donne un certain avantage de sélection pour les porteurs de la tare. La proportion des impaludés a été beaucoup plus faible chez les porteurs du trait : 14 fois sur 15 chez les sujets indemnes, 2 fois sur 15 chez les porteurs de la tare. Les hématies anormales des sujets sicklémiques seraient moins facilement parasitées par *P. falciparum* que les érythrocytes normaux.

Si nous nous sommes quelque peu étendu sur ces faits, c'est qu'il nous ont paru en contradiction avec certains essais thérapeutiques qui utilisent les médicaments antipaludiques. Mais ce n'est pas à ce titre qu'ils ont été choisis sans doute, mais pour leur composition chimique susceptible de posséder un certain pouvoir méthémoglobinisant.

L'importance de ces parasitoses, responsables elles-mêmes de graves anémies, ne semble devoir être retenue que comme causes aggravantes d'un processus hémolytique déjà existant chez les homozygotes.

Nous arrivons maintenant aux essais thérapeutiques proprement dits, très variés, médicaux et chirurgicaux, les uns luttant contre les conséquences de la maladie, tels les anticoagulants, les autres essayant de freiner le mécanisme même de la falciformation, telle l'oxygénothérapie, telles aussi les transfusions sanguines.

oOo

IV - DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

La plupart des essais entrepris dans le domaine de la thérapeutique donnent des résultats inégaux, et dans l'ensemble assez décevants. Ils n'en doivent pas moins être poursuivis et multipliés, puisqu'il s'agit de lutter contre les conséquences de la falciformation, si possible aussi de la limiter, tout en reconnaissant que contre la tare génétique, rien ne semble vraiment curatif.

oOo

Les traitements médicaux concernent les anticoagulants, les corticothérapiques, les antimalariques, l'acétazolamide, le bleu de méthylène, méthémoglobinisant, l'oxygénothérapie, les transfusions sanguines, les correcteurs de la dysfonction hépatique : vitamine B 12 et acide folique, en même temps réparateurs de l'anémie. Les traitements chirurgicaux visent à supprimer une rate infarctée ou en hyperactivité, mais outre la splénectomie, certains malades ont dû être néphrectomisés pour accidents locaux de thrombose.

LES ANTICOAGULANTS :

Puisque la plupart des complications de la drépanocytose proviennent d'accidents thrombo-emboliques, d'occlusions vasculaires, d'infarctus, il était logique d'utiliser avec toutes les précautions nécessaires, les anticoagulants, héparine et surtout Dicoumarol.

I. RODMAN et MYERSON ont tenté de prévenir les crises douloureuses drépanocytaires par les anticoagulants prothrombinopénitants et ont obtenu un résultat intéressant dans un cas. UPSHAW et WILLIS ont montré que le phénomène de la falciformation était influencé par les préparations anticoagulantes. H.T. ADELSON, dès 1957, indiquait que jusqu'alors aucun traitement ne s'était montré efficace sur l'anémie à hématies falciforme, ni sur l'anomalie - le remplacement de l'hémoglobine normale adulte A par l'hémoglobine S - ni sur les manifestations secondaires, en particulier les thromboses intra-capillaires responsables des ulcères cutanés de la région pré-tibiale, des embolies, des hyperostoses crâniennes, des arthralgies. Le pronostic vital classique fixe à l'âge de 40 ans la date moyenne du décès de ces malades. Or l'embolie par thrombose est la cause directe de la mort dans la plupart des cas, à partir du moment où l'on dispose des moyens de surmonter une autre menace, l'infection. Même non mortelles, les thromboses sont à l'origine de plus graves complications de l'affection. Un traitement anticoagulant au long cours était donc justifié. ADELSON s'est adressé au Dicoumarol, bien que le produit soit sans action sur la production d'hémoglobine falciformante, ni même sur les phénomènes de coagulation sanguine intra-capillaire. Le malade de ADELSON était un Noir de 27 ans atteint d'une anémie drépanocytaire grave. Il réussit à faire disparaître les arthralgies en l'espace de trois jours grâce à un traitement corticothérapique : 5 mg de prednisone trois fois par jour, par voie buccale. Il fit aussi une transfusion de 500 ml de sang total, sans grand effet sur l'anémie. Il commença alors le traitement par Dicoumarol; cinq jours plus tard, il avait réussi à amener le temps de prothrombine à 28,1 seconde, et à le maintenir ultérieurement entre 20 et 30 secondes. On assista ainsi à la cicatrisation des ulcères. Les poussées articulaires se sont néanmoins reproduites, chaque fois jugulées par la reprise de la prednisone.

Or la cicatrisation des ulcères ne peut être due dans ces cas qu'à une meilleure irrigation de la région malade. Ce qui laisse supposer que les anticoagulants jouent un rôle dans les grosses thromboses en limitant les phénomènes d'hyperagglutination des drépanocytes et la tendance à l'hypercoagulabilité due à l'acidose. On est amené à penser que ces thromboses, mécaniques au départ, se compliquent secondairement de manifestations semblables aux thromboses par hypercoagulabilité sanguine. In vitro, l'action des anticoagulants est nulle, mais il faut se dire qu'on ne retrouve plus les mêmes conditions qu'in vivo et c'est ce qui explique qu'ils paraissent inactifs.

L'intérêt des anticoagulants a été encore récemment souligné par FULLERTON, DE V. HENDRICKSE et WATSON-WILLIAMS (du collège Universitaire d'Ibadan) qui ont observé qu'avec l'héparine les crises de thromboses osseuses chez les parturientes en travail (donc en état de stress anoxique) étaient beaucoup moins douloureuses et de courte durée.

Les anticoagulants méritent donc d'être essayés avec toutes les précautions d'usage chaque fois que les accidents de thrombose résistent aux autres thérapeutiques.

LES CORTISONIQUES :

Si la thérapeutique anticoagulante paraît justifiée, il est assez paradoxal de s'adresser aux corticostéroïdes qui, on le sait, sont parfois à l'origine d'accidents thrombo-emboliques. Pourtant divers auteurs ont eu recours à l'ACTH, à la cortisone et à ses récents dérivés, en particulier dans le but d'obtenir la cicatrisation des ulcères : c'est ce qu'a fait connaître S.M. RICE dès 1953. Avant lui SASS en 1952 avait utilisé l'ACTH et la cortisone dans le traitement d'un sujet atteint d'anémie drépanocytaire avec une amélioration clinique spectaculaire, régression complète des symptômes. Toutefois, le parallélisme a été moins net entre la posologie hormonale et la différence entre les taux de sédimentation aéré et non aéré, qui représente un test diagnostique précis pour l'anémie drépanocytaire. Une fois obtenue la régression totale des symptômes par les dérivés cortisoniques, si l'on baisse la dose optimale d'hormones, on assiste à une nouvelle poussée falciforme, par suite d'une chute brusque de l'hémoglobine et d'une diminution numérique des hématies : les signes sont alors sévères, fièvre, frissons, douleurs des extrémités, algies intra-thoraciques, infarctus pulmonaire. En revenant alors aux doses appropriées d'A.C.T.H. suivies de doses d'entretien de cortisone, on obtient à nouveau une réponse spectaculaire. Ces hormones corticosurrénales pourtant n'augmentent ni le taux des hématies ni celui de l'hémoglobine, alors que leur baisse posologique les réduit. On a dit, poursuit SASS que la corticothérapie était contre indiquée dans l'anémie drépanocytaire, parce que thrombotique. Cependant elle réussit à éviter les occlusions vasculaires fréquentes

dans la maladie. Et l'on peut admettre que l'ACTH, la cortisone et ses dérivés ont leur place dans le traitement de l'anémie falciforme et dans ses crises aiguës. Voici très résumé le cas du malade traité par SASS :

les doses ont été d'abord de 25 mg d'ACTH par voie intra-musculaire toutes les six heures ; dès le premier jour, et surtout à partir du neuvième jour de traitement, le résultat a été spectaculaire ; aussi la dose a-t-elle été diminuée dès le 9ème jour, pour être augmentée à chaque crise. L'ACTH a été arrêtée au 60è jour, et remplacée par 50 mg de cortisone toutes les douze heures. On a tenté d'abaisser cette dose d'entretien à 25 mg de cortisone, mais devant un début de thrombophlébite, la dose de cortisone a été élevée à 100 mg par jour et associée au Dicoumarol. Finalement le malade est resté sous une hormonothérapie d'entretien de 100 mg de cortisone par jour.

Dans un cas sévère d'insuffisance rénale aiguë au cours d'une anémie à hématies falciformes, P.F. SALISBURY a eu recours à l'hydrocortisone en s'aidant de la détermination et de la correction fréquente des pH sanguin et urinaire. Il a réussi à obtenir la guérison du syndrome rénal. Les doses d'hydrocortisone ont été d'abord de 150 mg par jour, puis de 10, de 300 mg pendant 4 jours, de 180, de 120, de 105 , de 80, de 60 et finalement de 45 mg par 24 heures. SALISBURY s'était adressé à la corticothérapie dans le but d'agir sur le phénomène hémolytique et d'atténuer les conséquences de l'urémie aiguë.

Les résultats obtenus répondent bien aux diverses actions connues de la corticothérapie : action anti-inflammatoire, action de stimulation des différentes fonctions de l'organisme. Cette thérapeutique apparaît cependant comme une arme à double tranchant, difficile à manier à longue échéance, non seulement sur le plan de la maladie elle-même, mais aussi des accidents généraux qu'elle peut entraîner, notamment au niveau des os. Son emploi requiert donc les règles de prudence habituelle.

SULFATE DE HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil) :

Cet antimalarique s'est montré efficace dans les affections vasculaires comportant des tendances à la coagulation intra-vasculaire avec troubles circulatoires. Le nombre des vaisseaux encombrés diminue, ainsi que le volume des aggrégats globulaires. Aussi MADOW a-t-il entre autres traité un cas d'anémie drépanocytaire compliquée d'ulcères de jambes et de douleurs osseuses. En maintenant un taux constant favorable d'hémoglobine, ce médicament a paru contribuer à la rapide cicatrisation des ulcères. Il s'agissait d'une jeune fille Noire âgée de 20 ans, atteinte d'une anémie drépanocytaire typique, avec obturation vasculaire par des aggrégats de globules rouges. Elle a reçu pendant huit mois 600 mg par jour de sulfate d'hydroxychloroquine, période de temps qui a permis la cicatrisation des ulcères de jambe ; en outre on a noté la suppression des incidents infectieux, une accélération de la circulation sanguine, une diminution de volume des aggrégats d'hématies dans la conjonctive bulbaire au bout d'un mois de traitement.

L'ACETAZOLAMIDE :

Ce corps appartient aux inhibiteurs de l'enzyme anhydrase carbonique. Il semble que ce soit par hasard que cette propriété inhibitrice ait été découverte et appliquée au traitement des maladies drépanocytaires par TOMLINSON et JACOB qui en 1945 avaient lavé à plusieurs reprises dans le sérum physiologique les hématies d'un sicklémiq ; puis ils les remirent en suspension dans le plasma du malade : les globules rouges ne subirent pas la falciformation. L'addition au sang d'un malade d'acétate de zinc ou de cyanure de sodium, eut le même effet d'inhibition de la falciformation. Les auteurs en conclurent qu'ils avaient retiré un facteur nécessaire à l'apparition des hématies falciformes en lavant les érythrocytes, et ils pensèrent que ce facteur pouvait être l'anhydrase carbonique.

En utilisant un produit doué de mêmes propriétés mais de moindre toxicité on pouvait espérer enrayer la réduction de l'hémoglobine au point de supprimer le phénomène de la falciformation. Or le "Diamox", ou acétazolamide, est un

inhibiteur relativement peu toxique ; c'est un diurétique puissant, et cette action est précisément liée à sa propriété de supprimer l'activité de l'anhydrase carbonique dans le rein. HILKOVITZ en 1956-1957 décida de procéder à des expériences in vitro puis in vivo. Peu après, GALITIS et ses collaborateurs publièrent le résultat de l'emploi de l'acétazolamide dans l'anémie falciforme. CHARMOT et REYNAUD, à partir de 1958, traitèrent l'anémie drépanocytaire par cette méthode et publièrent dix observations qui leur permirent de conclure à une nette efficacité sur la gravité et la durée des crises douloureuses et peut-être aussi sur les crises hémolytiques. POLOSA et MOTTA en 1959 montrèrent que l'acétazolamide était capable de bloquer in vitro le phénomène falciforme. L.J. ANDRE lui a utilisé la diaminodiphénylsulfone (1961) KHANDELWAL a traité plusieurs cas par le Diamox et récemment LEWTHWAITE a publié des essais préliminaires de prévention chimiothérapique des crises d'anémie drépanocytaire.

Revenons aux très complets travaux de HILKOVITZ : frappé par les propriétés de l'acétazolamide, cet auteur a traité un premier malade, un nourrisson Noir de huit mois, sicklémiq ue grave, avec anémie, fièvre, hépatomégalie, tuméfactions articulaires, lésions osseuses. Des essais in vitro ont été effectués, qui ont montré que :

le sang total du malade présentait une proportion de 18,7 % d'hématies falciformes lors du test ;

les hématies lavées donnaient 5,7% de falciformation ;

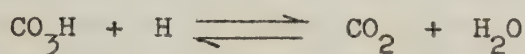
le sang additionné de sérum physiologique, 4,3% et le sang total additionné d'acétazolamide, 2,4% seulement.

Ainsi, l'acétazolamide avait considérablement réduit le nombre des hématies falciformes, dans des proportions plus élevées que le lavage des globules rouges, ou l'addition de sérum physiologique.

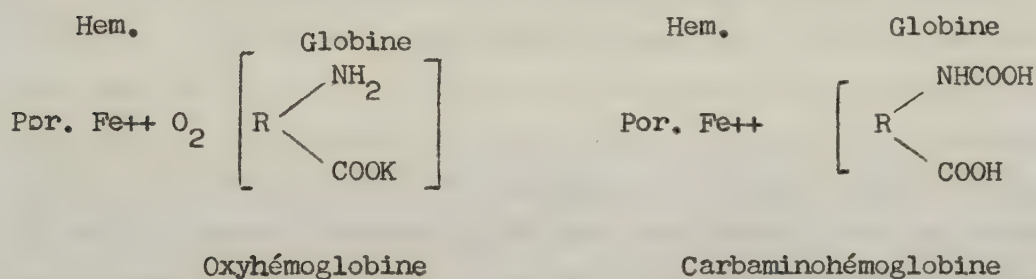
Une seconde expérience in vitro fut faite, excluant le sérum physiologique ; la préparation contenant l'acétazolamide ne contenait que quelques rares hématies falciformes, alors que ces éléments étaient nombreux dans une préparation analogue sans acétazolamide. On peut ainsi conclure qu'au taux de 5 mg par 100 cm³ de sang, le produit est capable d'inhiber presque complètement le phénomène de falciformation in vitro.

Mais, si ce produit agit en supprimant la perte d'oxygène de l'hémoglobine et ainsi en inhibant le phénomène de la falciformation, on pouvait penser qu'il n'y aurait aucune action si l'acétazolamide était mélangée à un sang désoxygéné, ce qui fut en effet confirmé par une nouvelle expérience, avec falciformation intense : on put ainsi conclure que l'acétazolamide inhibe le phénomène de falciformation en s'opposant à la perte d'oxygène de l'hémoglobine des érythrocytes.

On sait en effet que l'anhydrase carbonique catalyse la réaction



qui permet au CO_2 de se combiner avec H_2O dans le globule rouge et avec le K oxygéné de l'hémoglobine suivant le schéma proposé par WRIGHT en 1952 :



Ainsi donc, la réduction de l'Hb amène une molécule de globine à gagner un ion H^+ dans le groupe carboxyle. Cet ion dérive de H_2CO_3 que l'anhydrase carbonique aide à former dans le globule rouge. Par suite, une gêne de l'anhydrase carbonique retarde la réduction de l'Hb par défaut de formation de H_2CO_3 et par conséquent baisse de pression du CO_2 .

Il restait alors à procéder à des essais in vivo, et à observer les effets de l'acétazolamide administrée par voie buccale. Après prélèvement d'une goutte de sang du malade, et préparation scellée entre lame et lamelle, on a donné à l'enfant une dose d'acétazolamide calculée à raison de 7 mg par kg de poids du corps, par voie buccale. De nouveaux prélèvements de sang ont été faits une, trois, cinq et six heures plus tard et le sang a été également disposé en préparations scellées. Tous ces échantillons ont été mis en incubateur

à 37°, et examinés à des intervalles de trente minutes jusqu'à falciformation complète. Les résultats ont été très nets : sur le sang prélevé avant administration du produit, la falciformation a été complète en une heure, sur le sang prélevé une heure après la prise du médicament, on ne constatait que quelques rares hématies falciformes au bout de 48 heures d'incubateur ; sur le sang prélevé 3 heures après l'administration du médicament la falciformation était complète en trois heures et demie. Sur le sang prélevé 5 heures après la prise du médicament, on ne trouvait que quelques rares hématies falciformes après 48 heures d'incubation. Enfin, sur le sang prélevé six heures après la prise du produit, la falciformation était totale en une heure. Autrement dit, il existe un moment d'action inhibitrice maxima, une heure après la prise du produit, alors qu'au bout de six heures, le phénomène était sensiblement le même qu'avant tout traitement.

Ces constatations s'accordent avec la pharmacodynamie du produit, dont 50% sont excrétés en six heures, et avec les pics d'activité à la 1ère et à la 5ème heure, observés chez le chien après prise du médicament par voie buccale, ces concentrations maxima étant constatées dans les hématies. Ces données permirent alors l'établissement d'un schéma thérapeutique de 2 mg/kg de poids du corps d'acétazolamide par voie buccale avec une heure plus tard, une falciformation de 11,8 % et de 7,5% seulement lorsque la dose a été de 7 mg/kg. L'enfant a été sous observation pendant 70 jours : 41 jours avant l'administration d'acétazolamide avec des signes d'hémolyse active dans deux poussées. L'acétazolamide a été donnée depuis 29 jours sans avoir eu de nouvelles crises ; l'hémoglobine a augmenté de 7,1 à 9,4 g pour ml de sang ; la courbe pondérale s'est élevée de façon satisfaisante et l'enfant a été plus active et gaie qu'auparavant. Naturellement une période prolongée est nécessaire, conclut l'auteur, avant d'admettre que l'on tient là un traitement vraiment efficace de l'anémie drépanocytaire. Mais les données théoriques, les résultats expérimentaux, les faits cliniques in vitro puis in vivo, semblent des plus encourageants.

Après les observations des auteurs cités plus haut, celle d'ATTAL portant sur 2 malades traités à titre préventif viennent confirmer ces faits.

N° des Cas	Pourcentage de la falciformation des Hématies			
	En milieu de Itano et Pauling pH 7,61	Après addition de Na Cl à 0,9 % pH 7,62	après addition de 50 mg. de Diamox pH 8,60	Après addition de 100 mg. de Diamox pH 8,73
1	20,4	28,4	1,8	0
2	11,2	18,7	0	0
3	55,4	53,2	14,5	0,9
4	28,2	33,6	0	0
5	38	38,3	7	0
6	63,4	65,6	0	0
7	36,9	38	0	0
8	30	34,2	1,8	0

INFLUENCE DE L'ACETAZOLAMIDE SUR LA FALCIFORMATION

EN FONCTION DES DOSES ET DU PH D'APRES POLOSA ET MOTTA

POURCENTAGE DES CELLULES FALCIFORMES

DANS DIVERSES PREPARATIONS DU SANG DU MALADE

(D'APRES HILKOWITZ).

Préparation	Chiffre total des G.R.	% des cellules falciformes
Sang total	2.378	18,7
Globules lavés	2.306	5,7
Sang + soluté physiologique	2.039	4,3
Sang total + Acétazolamide	3.067	2,4

Moment du prélèvement du sang.	Intervalle entre la prise de sang et le début de la falciformation	Temps nécessaire à la transforma- tion totale
Avant administration du mé- dicament	1/2 heure	1 heure
Une heure après administration	2 heures 1/2	Très peu d'Héma- ties falciformes après 48 h. à l'é- tuve.
3 heures après administration		3 heures 1/2
5 heures après administration		Très peu d'héma- ties falciformes après 48 heures à l'étuve.
6 heures après administration	1/2 heure	

EFFETS RETARD ET INHIBITEUR DE L'ACETAZOLAMIDE

ADMINISTRE PAR VOIE BUCCALE SUR LA TRANSFORMATION FALCIFORME IN VITRO.

Date	Description	Amount
1890 Jan 1 By Balance 100.00 Feb 1 To Cash 50.00 Mar 1 By Cash 25.00 Apr 1 To Cash 75.00 May 1 By Cash 100.00 Jun 1 To Cash 150.00 Jul 1 By Cash 200.00 Aug 1 To Cash 250.00 Sep 1 By Cash 300.00 Oct 1 To Cash 350.00 Nov 1 By Cash 400.00 Dec 1 To Cash 450.00		

THE BALANCE OF THE ACCOUNT IS AS FOLLOWS:

1890

Jan 1

By Balance

100.00

Feb 1

To Cash

50.00

Mar 1

By Cash

25.00

Apr 1

To Cash

75.00

May 1

By Cash

100.00

Jun 1

To Cash

150.00

Jul 1

By Cash

200.00

Aug 1

To Cash

250.00

Sep 1

By Cash

300.00

Oct 1

To Cash

350.00

Nov 1

By Cash

400.00

Dec 1

To Cash

450.00

Echantillon de sang	Nombre d'Hématies (en Millions)	% des hématies falciformées
Prélevé 1 h. après la dernière dose d'acétazolamide.	3,000	8,8
Prélevé 48 h. après la dernière dose d'acétazolamide	3,000	15,6
Prélevé 1 h. après reprise du traitement.	3,000	8,9

VARIATIONS DANS LE NOMBRE D'HEMATIES FALCIFORMES DANS LE SANG VEINEUX

AVANT, PENDANT L'ARRET ET APRES REPRISE DU TRAITEMENT.

Date	Description	Amount
1890	Jan 1	Balance forward
1891	Jan 1	Balance forward
1892	Jan 1	Balance forward

THE FOLLOWING IS A SUMMARY OF THE ACCOUNTS OF THE ABOVE NAMED PERSONS FOR THE YEAR 1892.

THE TOTAL OF THE ABOVE ACCOUNTS IS \$100.00.

Il a en effet noté "que les crises ont paru devenir rares, et qu'en fait elles ne sont produites que lorsque par négligence des malades le traitement a été suspendu."

Cet enthousiasme hélas n'est pas partagé par tous. Pour certains les effets de la drogue ont été si minimes qu'on ne saurait en tenir aucun compte. Ceux-là constituent, il faut le dire, une minorité.

Aussi pensons-nous que les essais doivent se poursuivre tant à titre préventif que curatif, et à condition qu'ils soient prolongés et bien adaptées. Il est intéressant de noter que ce produit est relativement dépourvu de toxicité, qu'il n'a aucune action nocive sur la moelle osseuse, le foie, le rein, le système nerveux. Les règles de prudence seront celles des diurétiques de son genre.

L'OXYGENOTHÉRAPIE :

Puisque le phénomène de sickling est déclenché par l'hypoxie ou l'anoxie et qu'il est réversible in vitro sous l'action de l'oxygène qui redonne à l'hémoglobine S sa solabilité ; puisque la teneur en oxygène du sang paraît nettement abaissée chez ces malades, il était normal de recourir à l'oxygénothérapie. FOWLER et SMITH ont du reste, en 1957, précisé les taux -abaisses - de l'oxygénation du sang artériel chez les sicklémiqes et B.J. SPROULE en 1958 a pu établir que sur 21 malades présentant l'hémoglobine S, 16 avaient un sang artériel non saturé. Il semble que cette insaturation provienne principalement d'un shunt intra-pulmonaire du sang, bien qu'il existe également des altérations dans la diffusion.

L'oxygénothérapie n'est cependant pas une méthode exempte de tout danger. A doses massives, elle entraîne une aplasie médullaire, sans parler des autres troubles d'hyperoxygénation. Administré à des taux faibles : 9 à 11%.-, SPROULE a cependant pu noter une augmentation de la falciformation à la fois dans le sang artériel et dans le sang veineux, sans toutefois observer de

symptômes aigus ou chroniques de la drépanocytose.

Il convient d'autre part de signaler qu'arrivé à un stade avancé, le processus de sickling devient irréversible même avec l'oxygène, notamment lorsque la thrombose est organisée.

L'oxygénothérapie n'aura donc de valeur que lorsqu'elle sera appliquée précocément, de façon discontinu et sous une faible pression.

Personnellement nous avons vu dans ces conditions deux épisodes d'hémiplégie ou hémiparésie régresser chez un enfant de 4 ans hospitalisé dans un service de Pédiatrie (Enfants Malades), sans la moindre médication surajoutée. A la troisième rechute malheureusement, cette thérapeutique fut sans effet et la thrombose cérébrale évolua inexorablement vers la mort.

Il semble d'après certains auteurs que l'oxygénathérapie soit surtout efficace dans les cas d'embolie pulmonaire pouvant parfois compliquer la maladie. Son action est alors triple : juguler la falciformation, palier au shunt intra-pulmonaire, suppléer à l'insuffisance respiratoire.

De toutes façons, ce traitement s'accompagnera toujours d'une vérification des constantes biologiques essentielles dans ces cas.

LES METHEMOGLOBINISANTS, LE BLEU DE METHYLENE :

On doit leur emploi à BEUTLER qui a montré que la transformation de 15% de l'hémoglobine drépanocytaire en méthémoglobine inhibait la falciformation.

La présence de méthémoglobine en soi n'inhibe pas, semble-t-il, la falciformation mais c'est en déplaçant l'équilibre $Hb \rightleftharpoons HbO_2$ vers la droite que la méthémoglobine agit. En effet, elle entraîne ainsi une

diminution de l'Hb réduite, donc de la falciformation.

De plus, les méthémoglobinisants entraînent une vaso-dilatation qui ne peut être que bénéfique dans une affection à tendance thrombosante.

Malheureusement ces produits sont d'un maniement extrêmement difficile du fait de leur toxicité : toxicité directe sur le globule rouge, d'où hémolyse ; toxicité également en raison de l'incapacité de la méthémoglobine à participer à l'hématose au niveau des alvéoles pulmonaires, d'où anoxie. On sait que ces accidents surviennent à partir d'un taux de transformation de 30% environ, et que la mort survient à un taux de 66%.. La marge de sécurité est donc relativement faible et d'un contrôle difficile.

Les premiers essais furent effectués avec des nitrites. On a pu noter une rémission clinique, mais les réactions vaso-motrices furent tellement importantes et pénibles qu'elles interdisaient un traitement prolongé .

BOUSSER s'est alors adressé au bleu de méthylène apparemment moins toxique que les autres produits. Il faut signaler en passant que tout en étant méthémoglobinisant à fortes doses, le bleu de méthylène est l'antidote de choix dans certaines méthémoglobinémies toxiques, lorsqu'il est employé aux doses thérapeutiques (10 à 20 cc d'une solution à 1%)? Il est d'autre part doué d'une action stimulante sur les ferments cellulaires : en agissant comme accepteur d'hydrogène, il favorise les processus d'oxyda-réduction, ainsi qu'il ressort de l'expérimentation faite sur l'homme par GEIGER .

Administré à doses relativement élevées, ce médicament n'a pas entraîné d'effets objectifs, ni sur l'anémie, si sur le réticulose, ni sur la falciformation. Mais l'auteur a noté que le malade n'a pas eu "de crise hémolytique durant la longue période d'observation qui a duré plusieurs semaines".

Reprenant le travail de BOUSSER, YCVO, BIBSTEIN et CASSIUS DE LINVAL aux Antilles viennent de publier les résultats d'une série de près de 300 cas chez lesquels ils ont essayé le bleu de méthylène à raison de 80 ctg

per os par jour. Cet essai se poursuit depuis 2 ans sans qu'aucune pigmentation tissulaire se manifeste et sans troubles vaso-motrices pénibles. L'action du médicament semble avoir porté essentiellement :

- sur l'état général dont "l'amélioration a été spectaculaire et rapide" en 2 à 10 jours.

- sur les douleurs qui ont disparu au même rythme

- sur la cicatrisation des ulcères de jambe qui a été obtenue en 2 - 2 1/2 mois.

Le bilan hématologique est moins heureusement influencé, l'anémie notamment ne se répare que lentement. Les auteurs soulignent enfin que l'électrophorèse de l'Hb n'est nullement modifiée, ce que l'on pouvait du reste prédire.

L'importance de ces essais, les résultats obtenus jusque-là, l'innocuité apparente d'un traitement qui se poursuit depuis plusieurs mois permettent de penser avec les auteurs que le bleu de méthylène est un médicament actif, à condition ici aussi, de poursuivre le traitement le plus longtemps possible. Le recul du temps permettra certainement de juger en toute objectivité, en tablant sur une posologie bien établie. Et l'on peut penser qu'à côté du bleu de méthylène, d'autres produits doués des mêmes propriétés viendront enrichir nos moyens de lutte.

ACIDE FOLIQUE :

Ce sont les travaux de CHANARIN et ses collaborateurs qui, les premiers, ont mis l'accent sur la fréquence et l'importance de la déficience en acide folique chez les sicklémiqes. - En 1958-1959, ces auteurs ont en effet pu démontrer :

1 - Que les malades atteints d'anémie hémolytique avaient une élimination urinaire accrue d'acide folique, fait qu'on retrouve même lorsque leur érythropoïèse est normale.

2 - Que la formation de mégalo blastes qui complique cette anémie est en rapport avec une déficience en acide folique. Cette complication avait déjà été signalée par OLINER et HELLER, ainsi que JONSSON et ses collaborateurs. Considérée cependant comme rare, elle fut retrouvée avec une fréquence relativement beaucoup plus importante (plus de 10%) par WATSON WILLIAMS dans la région d'Ibadan, lequel a alors entrepris des essais cliniques dans ce sens.

Tous les sujets traités (45 malades) étaient porteurs de la forme homozygote avec anémie mégalo blastique en dépit d'un taux sanguin normal de Vit. B12, et présentaient une cléarence élevée d'acide folique. Ils furent traités pendant un minimum de 3 semaines à raison de 15 mgr d'acide folique par jour. Les résultats suivants furent enregistrés sur le plan hématologique.

+ Nette amélioration du bilan : relèvement du taux d'Hb qui était tombé à 6 gr pour 100 ml , disparition de la mégalo blastose en même temps que l'anémie se réparait. Ce qui traduit de la part de la moelle osseuse, une augmentation, une utilisation accrue d'acide folique pour les besoins de l'érythropoïèse.

- Par ailleurs, le temps de survie des hématies préalablement marquées au Cr 51 est nettement plus long chez ces malades traités que chez les autres. Et ce temps de survie s'allonge au fur et à mesure que le débit urinaire d'élimination de l'acide folique devient moins rapide. La survie des globules rouges semble donc étroitement liée aux taux de cet acide. C'est du reste dans ce sens que vont aussi les conclusions de LE PIERCE RATH qui rend sa carence responsable des crises hémolytiques.

L'administration d'acide folique ayant d'autre part entraîné une évidente amélioration de l'état général avec augmentation de poids, cet auteur

(WATSON WILLIAMS) fut amené à traiter 5 sujets également homozygotes présentant un retard de croissance avec déficience en acide folique, mais avec anémie normoblastique ; 5 sujets qui, malgré leurs 20 ans passés ne paraissaient pas leur âge et ne présentaient aucun signe de puberté. Il s'agissait de 4 filles n'ayant pas encore eu leur cycle menstruel et d'un jeune homme considéré comme nain hypophysaire. Après 8 mois de traitement à raison de 15 mgr d'acide folique par jour, les règles apparaissaient chez toutes les filles et le sujet de sexe masculin voit se développer des caractères sexuels secondaires. Dans tous les cas, une nette augmentation du poids et de la taille est enregistré.

Ces observations venaient ainsi confirmer ce que TROWELS et son équipe avaient déjà signalé, à savoir que les enfants atteints de drépanocytose à forme homozygote sont généralement plus petits que leurs ascendants. Cette différence en poids par rapport à un enfant normal équivaut en moyenne à une croissance de 3 ans et semble s'accroître lorsque la maladie se complique d'une mégalo-blastose.

Ces faits très significatifs, appellent une remarque importante pour les pays africains : sous le masque du paludisme, des parasitoses et du déséquilibre alimentaire jugés comme causes principales d'anémie et de cachexie chez l'enfant africain, la drépanocytose n'a-t-elle pas joué un rôle déterminant ? Certaines formes d'anémie de Biermer n'ont-elles pas été rattachées à tort à d'autres causes ? Car, au fur et à mesure que ces endémies s'estompent dans les grands centres, l'importance et la fréquence de cette affection souvent insoupçonnées parce qu'on ne disposait pas de moyens de laboratoire appropriés pour en faire le diagnostic, apparaît de plus en plus. A ce propos l'observation suivante en est un exemple :

- Albert E... 19 ans originaire de Douala (Cameroun).

- Depuis l'âge de 3 ans, crises douloureuses osseuses avec gonflements articulaires qui évoquent des crises de R.A.A. et qui guérissent spontanément sans séquelle apparente.

- Anémie persistante malgré plusieurs déparasitages et des séries de traitements antipaludiques bien dirigés.

- Développement statural et pondéral nettement au-dessous de la moyenne pour son âge, bien que né de parents normaux.

A l'âge de 10 ans, pneumopathie hémoptoisante et trainante malgré les antibiotiques. L'hypothèse d'une tuberculose - entre autres - est formellement écartée (radio, examens de crachats, tests tuberculiniques).

- En 1960 et 1961, à l'âge de 17 et 18 ans : 2 crises hémolytiques sévères ayant nécessité des transfusions.

- Un examen de sang montre alors qu'il est drépanocytaire homozygote. On trouve parmi ses 8 frères vivants 3 porteurs de la tare. Nous avons là la notion d'une affection insoupçonnée, passée inaperçue et qu'un examen fortuit a permis de découvrir.

Par ailleurs, à propos des retards de croissance avec troubles pubertaires observés par WATSON, on est tenté de chercher un rapprochement avec le syndrome d'ULLRICH-TURNER pour les filles, le syndrome de KLINEFELTER pour le garçon, syndromes qui on le sait relèvent d'une anomalie chromosomique? Il manque malheureusement de statistique à ce sujet pour pouvoir avancer une hypothèse ou tirer des conclusions.

De toutes façons, les résultats obtenus sur les 2 séries de malades par l'auteur devraient inciter à une plus large expérimentation. L'action de l'acide folique déjà connue pour d'autres formes d'anémie se voit confirmée et étendue.

LES TRANSFUSIONS SANGUINES :

Elles restent très certainement une arme de choix dans la maladie mais il faut tout de suite dire qu'elles sont indiquées dans des cas bien définis, c'est-à-dire :

- lorsqu'il y a anémie aplasique,
- lorsque les crises hémolytiques se répètent, graves
- lorsqu'il se produit des hématuries massives
- lorsqu'il existe des ulcères de jambe dont la guérison n'est obtenue par d'autres moyens, et dont la cicatrisation sera ainsi hâtée.

Elles ne constituent donc qu'une thérapeutique symptomatique d'urgence qui apporte à l'organisme le capital hématies qui lui fait défaut immédiatement. Cet apport d'hématies, et par conséquent d'O₂ permet de lutter contre les phénomènes d'anoxie et de juguler la falciformation et l'hémolyse. Il ne prétend nullement modifier le substratum même de la maladie et mettre le sujet à l'abri des crises ultérieures, les hématies transfusées étant appelées à subir leur sort naturel, c'est-à-dire leur mort après un laps de temps.

Quoiqu'il en soit, il faut se garder d'abuser de cette thérapeutique au risque d'aboutir à deux grosses complications:

- 1- l'hémochromatose venant s'ajouter à une hypersidérose pré-existante,
- 2 - l'aplasie médullaire, donc toute impossibilité de réaction de régénération de la part du malade,
- 3 - sans oublier le choc transfusionnel avec fièvre qui peut être responsable d'accidents aigus chez les drépanocytaires.

Dès 1949, CALLENDER et J.F. NICKEL avaient étudié l'anémie drépanocytaire en mesurant la durée de vie des érythrocytes transfusés.

DONEGAN en 1954 traite ses malades par des transfusions sanguines multiples et étudie ensuite le comportement hématologique. MADEL en 1958 utilise les globules rouges sédimentés, sans leur plasma.

J.F. JACKSON en 1961 signale l'amélioration de la drépanocytose lorsque persiste un taux substantiel d'hémoglobine foetale. SCHWARTZ, expérimentant les transfusions de sang irradié a traité un cas d'anémie falciforme compliquée d'ulcères de jambes, par sept séances, sans obtenir d'amélioration.

CHAPLIN, KEITEL et PETERSON ont traité trois cas d'anémie drépanocytaire par des transfusions sanguines répétées de sang frais, poursuivies pendant 3 ou 4 mois, et maintenant l'hémoglobinémie à des taux normaux. Après chaque transfusion le taux des réticulocytes est redevenu normal pendant cinq à sept jours. Il faut noter que ce taux est resté normal parallèlement aux périodes pendant lesquels l'hémoglobine est restée à des taux encore abaissés ; lorsque l'hémoglobine a atteint des chiffres égaux ou légèrement supérieurs à la moyenne, les réticulocytes se sont abaissés au-dessous du chiffre normal. A l'arrêt des transfusions, l'hémoglobine est tombée aux environs de 11 mg pour 100 avec en même temps une nette réponse réticulocytaire. En même temps que l'hémoglobinémie atteignait des taux post-transfusionnels normaux, la proportion des hématies falciformes circulantes s'est abaissée selon une courbe exponentielle. Mais la poursuite de la production d'hématies falciformes dans la première semaine qui suit la transfusion a compliqué l'observation et l'interprétation des résultats d'agglutination différentielle, mais a apporté la preuve indirecte de la présence d'une proportion notable d'hématies de brève vie chez ce malade. C'est d'ailleurs ce qu'avaient établi des recherches faites avec le fer radio-actif dans le premier cas de CHAPLIN. En somme, les essais de traitement de la drépanocytose par les transfusions sanguines permettent diverses conclusions :

- lorsque la transfusion rétablit un taux d'hémoglobine normale, le taux des réticulocytes s'abaisse rapidement dans les limites normales en 5 à 7 jours (SINGER, DONEGAN, CHAPLIN) ;

- lorsque l'hémoglobine est maintenue à la normale ou à des taux subnormaux, le compte réticulocytaire se stabilise à la limite inférieure de la normale ;

- lorsque l'hémoglobinémie est maintenue à la limite supérieure de la normale, il ne se produit plus qu'inconstamment (ici une fois sur trois malades) une baisse à la normale de la réticulocytose ;

- lorsque les transfusions sont arrêtées, il y a une nette réponse réticulocytaire dès que l'hémoglobine tombe au-dessous de 11 g pour 100. Ce qui indique que la moëlle osseuse des sicklémiques est capable de répondre au stimulus d'une anémie légère (DONEGAN)

Les transfusions, en réduisant la proportion des hématies falciformes du sang du malade, représentent également une utile préparation à l'intervention. Car la chirurgie figure elle aussi parmi les armes thérapeutiques à opposer à l'anémie drépanocytaire.

CHIRURGIE :

Il s'agit presque exclusivement de la splénectomie. La chirurgie palliative sera en effet indiquée en cas d'hypersplénisme, et surtout de rupture ou d'infarctus de la rate ; parfois aussi on sera amené à pratiquer une néphrectomie d'urgence , pour hématurie incoercible.

Mais de toutes façons, et à moins d'indications impérieuses où la chirurgie reste le seul moyen de sauver le malade, il faut savoir que l'intervention n'est pas exempte de risques chez les sicklémiques, du fait de l'anesthésie, anoxiante, donc aggravant encore le syndrome, du fait du choc aussi/ Le protoxyde d'azote a été responsable des poussées sicklémiques révélatrices de la maladie. Toutes les anesthésies générales comportent des risques . Le sicklémique est menacé d'accidents thrombo-emboliques, qui dans la phase post-opératoire se réaliseront particulièrement facilement, en particulier

si l'opération a porté sur la vésicule biliaire, sur le rein, au niveau duquel le sickling in situ dépasserait 50 p.100 . La mortalité péri-opératoire est élevée chez les sujets atteints d'anémie drépanocytaire. Il ne faut donc intervenir qu'à bon escient, et avec toutes les mesures de préparation souhaitables.

Cependant la splénectomie est assez souvent considérée comme une mesure thérapeutique efficace. HILKOWITZ et W.W. MARFEN Junior l'ont pratiquée chez deux soeurs ; SULLIVAN a traité une hémoglobinopathie falciforme C par la splénectomie. G. MARCHAL a dû opérer un cas de maladie de SILVESTRONI BIANCO, ou thalassodrépanocytose ; LAM discute de la valeur de la splénectomie dans l'anémie drépanocytaire, LO JACONO montre que l'ablation de la rate modifie heureusement l'évolution de la thalassodrépanocytose. SCOTT et FERGUSON constatant l'absence de toute thérapeutique spécifique, pensent que la splénectomie ne doit pas être considérée comme un moyen curatif de la maladie, et ne doit être pratiquée que si l'on a pu établir avec netteté un état d'hypersplénisme. Naturellement l'intervention ne se discute pas dans un cas comme celui de PIERON : un malade blanc atteint de drépanocytose fait un syndrome d'insuffisance respiratoire avec pour résultat un infarctus splénique. La fièvre, la baisse du pH et surtout la désaturation oxyhémoglobinée ont été les trois facteurs responsables essentiellement des accidents observés. G. MARCHAL au cours d'une thalassodrépanocytose, a observé des douleurs violentes de l'hypochondre gauche faisant craindre une rupture de rate : la splénectomie assura une nette amélioration.

Dans le cas rapporté par ALEMAN, l'anémie drépanocytaire s'accompagnait chez un enfant d'hypersplénisme net. Revenons aux travaux de SPRAGUE et PATERSON consacrés au rôle de la rate et aux effets de la splénectomie dans l'anémie drépanocytaire. Ces auteurs ont déterminé la période de demi-vie des érythrocytes par la méthode du chrome radio-actif Cr^{51} chez 21 sicklémiques et chez 7 malades atteints d'hémoglobinopathie C. En cas d'anémie drépanocytaire avec splénomégalie, la survie moyenne des érythrocytes a été de 3,7 jours ; après splénectomie, cette survie a passé à 11,4 jours. Chez les sicklémiques sans splénomégalie, la durée de demi-vie des érythrocytes a été en moyenne de 10 jours. Dans le type hémoglobinopathie C, la demi-vie a été de 15,4 jours,

La splénectomie augmente, encore que non constamment, la durée de vie des érythrocytes, ou, en d'autres termes, réduit le processus hémolytique. Ces résultats semblent par ailleurs démontrer que la période de vie des hématies falciformes est abrégée par la présence de la rate, et allongée, encore que restant inférieure à la normale, après splénectomie. Peut-être peut-on admettre que la rigidité des hématies falciformes s'oppose à leur passage depuis la pulpe splénique et les soumet à la stase et à la destruction. La rate est construite de telle sorte que la stase du sang à l'intérieur de ses espaces pulpaire est un fait normal mais dans l'anémie drépanocytaire, cet organe joue un rôle relativement passif, sa présence ayant pour résultat d'accélérer le processus hémolytique. La splénectomie aura donc pour effet de supprimer l'organe principal dans lequel les hématies falciformes ont tendance à stagner. Ces hypothèses sont compatibles avec les faits d'observation selon lesquels l'anémie drépanocytaire s'atténue dans sa gravité chez les adultes dont la rate s'est atrophiée, et chez les enfants splénectomisés. SPRAGUE a réservé l'intervention aux enfants dont le temps de vie des érythrocytes était le plus court : moins de six jours.

LUND enfin a rapporté différents cas d'hématuries macroscopiques chez des Noirs atteints d'anémie à hématies falciformes ; l'hémorragie était unilatérale dans six cas sur sept, et incoercible au point d'entraîner chez deux malades une néphrectomie. L'examen anatomopathologique de la pièce n'a montré aucune autre cause de saignement que l'engorgement par les hématies falciformes des petits vaisseaux, veinules, capillaires et glomérules. Les proportions des hématies falciformes ont cependant varié suivant les malades, de 0 à 80%.. Pourtant la néphrectomie ne saurait être préconisée dans le traitement des hématuries des anémies à hématies falciformes : dans un cas en effet, néphrectomisé quatre ans plus tôt, des hémorragies sont apparues au niveau du rein restant. De plus, les malades présentent de "mauvais risques opératoires". La néphrectomie ne sera donc pratiquée que lorsque l'hémorragie rénale ne peut être jugulée par d'autres moyens, en particulier les transfusions, et qu'elle aggrave l'anémie de façon alarmante. Dans la plupart des cas les hématuries cessent spontanément, sans complications ni séquelles, et sans chirurgie radicale.

L'exposé que nous venons de faire montre combien, malgré des justifications physiopathologiques, les diverses mesures thérapeutiques utilisées dans l'anémie à hématies falciformes restent peu satisfaisantes. Cependant il est nécessaire de les appliquer aussi longtemps qu'on n'aura pu mettre au point un traitement causal, donc établir une étiopathogénie certaine de cette maladie : génétique, elle échappe encore à des actions préventives et curatives définitives. Peut-on cependant à l'appui des diverses acquisitions, envisager une certaine prophylaxie ?

L'idéal -pour ce que cette mesure a de radical - serait évidemment de proscrire toute union entre ou avec des porteurs de la tare, ou du moins leur déconseiller toute procréation. Mais non seulement un tel projet est impensable sur le plan humain et social, sa réalisation pratique par ailleurs se heurte à des difficultés insurmontables du point de vue technique. Car il faudrait dans ce cas déterminer systématiquement les types et taux d'Hb présents chez chaque individu. De plus, comme toujours lorsqu'il s'agit de maladies héréditaires, la transmission à la descendance, la forme prise par la tare connaissent de nombreuses variantes. En examinant le schéma suivant établi selon les lois de MENDEL.

Parents	Descendance
AA + AS =	AA ou AA ou AS ou AS
AA + SS =	AS ou AS ou AS ou AS
AS + AS =	AA ou AS ou AS ou SS
AS + SS =	AS ou AS ou SS ou SS

(AA = sujet normal
AS = sicklémique hétérozygote
SS = sicklémique homozygote)

On s'aperçoit que 2 sujets hétérozygotes ont des chances de faire 1 fois sur 4 1 enfant normal et 1 homozygote. La proportion d'homozygote devient double lorsque l'un des parents est lui-même homozygote. Par contre

lorsqu'un parent est absolument normal, on n'observe au plus chez les descendants que des formes hétérozygotes.

C'est dire qu'il est possible de "limiter les dégats" en n'autorisant, en ne conseillant que de telles unions. Mais une action aussi dirigée ne peut être entreprise que de façon tout à fait isolée, grâce à l'influence personnelle du médecin sur son entourage. Dans un deuxième temps on pourra peut être arriver à instituer une manière de certificat prénuptial, avec ce que cela comporte de mesures souples suivant le milieu.

Dans un domaine plus pratique, on essaiera dans la mesure du possible de placer ces sujets dans les meilleures conditions de vie et d'hygiène :

1 - Leur éviter notamment toutes causes d'anoxie et même d'hypoxie (fatigue physique, surmenage, altitudes élevées en avion non pressurisé ou en montagne...) Dans ces causes d'anoxie, l'accouchement, surtout lorsqu'il est long et difficile, tient un rôle très important. Il en est de même de la grossesse en général. Une récente statistique dressée par le Centre de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Université d'Ibadan indique une proportion de mortalité d'environ 14% (pendant la période pré et péri-natale) sur l'ensemble des causes, chez les femmes porteuses d'une hémoglobinopathie S ou SC. C'est dire le danger auquel expose la maternité.

2 - Combattre énergiquement la moindre infection, la moindre cause de fièvre, de même que tous les états susceptibles d'entraîner une acidose. C'est le cas notamment des insuffisances respiratoires chroniques.- être prudent dans l'institution de toute thérapeutique comportant des risques d'hémolyse, d'allergie ou de modification du pH sanguin.

Il y a dans ces données biochimiques les bases d'une orientation professionnelle dont il faudra de plus en plus tenir compte demain avec l'introduction des techniques modernes de travail dans les pays africains. Il serait par exemple dangereux de soumettre de tels sujets, même hétérozygotes, à un métier les obligeant à s'élever à de hautes altitudes (aviateur), ou à vivre

dans une atmosphère plus ou moins souillée de vapeurs toxiques. Leur sensibilité étant plus grande vis à vis de ces agressions, leurs chances de faire des accidents graves sont aussi plus grandes. Les cas d'accidents après un voyage en avion rapportés par SULLIVAN en 1950, JUSTIN-BESANCON et ses collaborateurs en 1962 (violentes splénalgies à la descente), les expériences de HENDERSON et THORNELL sur le travail dans les caissons indiquent bien qu'on ne saurait exposer sans crainte de certains risques des sicklémiques à de tels travaux. On n'est de ce fait en droit de penser que de graves problèmes médico-légaux pourront se poser à la société. Il n'est cependant pas du cadre de notre exposé d'étudier ces problèmes.

Une notion récemment acquise mérite de retenir notre attention pour les perspectives d'avenir d'un contrôle possible de l'anémie drépanocytaire. Les travaux de J.F. JACKSON, ODOM et BELL se sont orientés vers la signification d'un taux persistant assez élevé de l'hémoglobine foetale dans le sang des malades. A l'aide de recherches électrophorétiques ces auteurs ont déterminé l'hémoglobine foetale présente chez des sicklémiques. SHIELDS a montré en effet en 1958 que la falciformation érythrocytaire est atténuée voire supprimée par l'hémoglobine F. On a donc entrepris une étude dans le but d'apprécier les effets de quantités élevées persistantes de cette hémoglobine foetale sur la gravité clinique des manifestations de la sicklémie. Dans 71 cas, l'électrophorèse n'a décelé que l'hémoglobine S. Mais ont été exclus de l'étude les enfants de moins de deux ans, puisque jusqu'à cet âge il peut persister normalement jusqu'à 15% d'hémoglobine F. Restaient 61 cas valables. 38 malades dont les érythrocytes contenaient 12 pour 100 ou davantage d'hémoglobine F présentaient une forme moins grave que les 23 sujets dont les hématies ne contenaient pratiquement pas cette hémoglobine. Tout se passe donc comme si ce taux accru d'hémoglobine F exerçait une protection sur les érythrocytes vis-à-vis de la falciformation ; d'où diminution des manifestations cliniques secondaires. Le contrôle génétique de la production d'hémoglobine foetale pourrait être modifié par des facteurs endocriniens ou métaboliques. On souhaiterait pouvoir préciser la nature de ces facteurs et les faire agir dans ce sens.

Cette hémoglobine foetale, parfaitement fonctionnelle est compatible avec une vie normale. Et le cas d'un sujet homozygote possédant uniquement de l'hémoglobine foetale "sans le moindre trouble coïncide et hématologique" a été décrit. Cet immense espoir est activement poursuivi dans le laboratoire de recherche de Biochimie Médicale de notre Maître, le professeur SCHAPIRA et de son assistant le Professeur ROSA. Ces auteurs pensent en effet qu'on pourrait un jour trouver "une substance qui réprimerait la synthèse des chaînes B dans les B-hémoglobinopathies", permettant ainsi la fabrication d'Hb foetale. On pourrait également par ailleurs "obliger des sujets drépanocytaires à fabriquer de l'hémoglobine A après injection du facteur contrôlant la spécificité de type A". Il va de soi que ce jour là une très grande victoire aura été acquise.

oOo

V - C O N C L U S I O N S

L'anémie à hématies falciformes n'est plus pour le clinicien l'expression sous forme unique d'une maladie génétique tenant son origine à la présence dans le sang en proportion d'ailleurs variable, d'une hémoglobine anormale. On sait actuellement que sa traduction clinique est extrêmement variée et parfois trompeuse, allant des tableaux les plus graves, de pronostic fatal, aux épisodes passagers, bénins et compatibles avec la vie, mais qui n'en nécessitent pas moins un certain traitement.

On sait d'autre part que si le trouble essentiel réside dans la présence de cette hémoglobine anormale, les accidents qui émaillent la maladie sont déclenchés ou favorisés par des facteurs qui sont essentiellement :

- les modifications du pH du milieu
- la désaturation oxyhémoglobinée
- la fièvre , les infections, toutes causes entraînant une consommation accrue de l'oxygène, donc tous les stress anoxiques,
- la déficience en acide folique,
- l'hypersplénisme
- et peut-être la coexistence dans certains cas d'une enzymopénie portant sur la glucose-6-phosphate déhydrogénase prédisposant à l'hémolyse.

De plus, ces accidents une fois amorcés, réalisent une véritable réaction en chaîne, un cercle vicieux tendant à rendre le processus initial irréversible.

Les diverses méthodes thérapeutiques proposées dans un but surtout symptomatique visent donc à lutter contre ces divers facteurs.

Mais si malgré leur justification biochimique et physiopathologique, ces essais ne se sont pas montrés entièrement satisfaisants, on compte cependant à leur éctif certains résultats irréfutables et fort encourageants comme en témoigne notre étude. Les échecs enregistrés paraissent en partie dus au fait qu'ils furent souvent limités, de courte durée, et non compris dans un contexte de mesures devant être pris simultanément ou de façon complémentaire. Or dans une maladie moléculaire comme celle-ci, à défaut d'une thérapeutique radicale, on ne peut valablement opposer qu'un traitement de longue haleine comme dans le diabète.

Aussi pensons-nous qu'en attendant de faire mieux, ces essais doivent être poursuivis plus amplement par les praticiens exerçant dans les zones "d'endémicité" de la maladie. Ceci permettrait :

1 - De trouver pour chaque produit la posologie la plus efficace et la moins toxique, compatible avec un traitement au long cours.

2 - D'en préciser les indications suivant les cas.

Nous retiendrons d'ores et déjà que :

- la corticothérapie favorise la cicatrisation des ulcères de jambes, et améliore l'ensemble des symptômes, notamment à la phase aiguë, ce qui paraîtra paradoxal dans une affection à tendance thrombosante. Son emploi nécessitera l'observation des règles habituelles de prescription.

- les anticoagulants dont l'action est fortement contestée par de nombreux auteurs du fait même de leur mécanisme d'action, méritent cependant d'être appliqués dans la mesure où l'on maintient un taux de prothrombine suffisant. Ils peuvent alors réduire les accidents de thrombose et d'embolie en agissant sur les phénomènes secondairement créés. Le Dicoumarol semble le plus indiqué.

- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et au premier chef l'acétazolamide, en modifiant le pH du milieu et en retardant la dissociation de l'O₂ de l'hémoglobine, empêchent ou limitent la falciformation des hématies, réduisant ainsi les accidents secondaires, par blocage de la réaction et baisse de la tension du CO₂. Ils peuvent donc être utilisés à titre prophylactique et à titre curatif pour stopper le processus. Cette thérapeutique compte jusqu'à là parmi les plus efficaces.

- les transfusions de sang restent l'arme maitresse en cas d'hémolyse et d'accidents aigus. Elles assurent dans l'immédiat un taux d'hémoglobine dans les limites de la normale, combattent l'anoxémie et par là la falciformation. Elles entraînent cependant des risques d'aplasie médullaire et de cirrhose transfusionnelle lorsqu'elles sont fréquemment répétées. Aussi faut-il les réserver aux cas graves, urgents.

- L'acide folique dont la carence a été objectivée dans ces cas semble, pour certains auteurs, jouer un grand rôle dans le processus d'hémolyse. En apportant à la moelle un matériel qui lui manquait pour l'érythropoïèse, il augmente la durée de vie des hématies, améliore le bilan hématologique, notamment la mégaloblastose qui complique parfois l'anémie. Il permet en outre de remédier à un défaut de croissance et un retard pubertaire.

- le bleu de méthylène, méthémoglobinisant récemment expérimenté, a déjà donné des résultats apparemment concrets, sans qu'il soit nécessaire d'atteindre des taux de méthémoglobininémie pénibles pour le malade. Son action est surtout sensible sur les douleurs et le relèvement de l'état général.

- la chirurgie palliative - en l'occurrence la splénectomie - est indiquée chaque fois qu'un hypersplénisme paraît en cause, qu'un gros infarctus ou une rupture de la rate sont redoutés. Il faut cependant tenir compte des risques dus à l'anesthésie et au choc particulièrement redoutables chez ces sujets, et les préparer par des transfusions. La néphrectomie par contre, en cas d'hématurie incoercible, n'est pas une solution de choix en raison de la rechute inéluctable sur l'autre rein. Ces hématuries du reste cèdent souvent spontanément.

- l'oxygénothérapie enfin, à condition d'être prescrite sous faible pression et de façon discontinu, peut se montrer extrêmement efficace dans les cas de thrombose et généralement pour lutter contre l'anoxie et la falciformation.

Une hygiène, un mode de vie s'inspirant des données biochimiques devront toujours dans la mesure du possible être observés. A de tels sujets on évitera toutes les causes d'anoxie ou simplement d'hypoxie : surmenage physique intense, tous les stress anoxiques (chocs, accouchements longs et difficiles, voire une grossesse....), voyages en avion non pressurisé, travail en altitude et généralement dans l'air raréfié, travail dans l'air comprimé, contact avec toxiques anoxémiants... C'est dire l'importance de ces notions dans leur orientation professionnelle.

Un autre aspects - très important de cette prophylaxie - va porter sur la sélection des mariages de façon n'obtenir tout au plus que des formes hétérozygotes de la tare. Cette éventualité suppose une campagne de dépistage et d'information sur une grande échelle. Elle comporte hélas d'énormes difficultés techniques et psycho-sociologiques qui ne peuvent, pour le moment, la rendre appréciable que de façon isolée dans les grands centres urbains. C'est alors qu'intervient l'action personnelle du médecin qui doit informer son entourage sans l'affoler.

Sur le plan de la recherche, de nombreux travaux en cours autorise un certain espoir. Après avoir précisé la nature chimique de cette hémoglobine S et entrevu le mécanisme de sa production, ils visent à contrôler par des facteurs qui restent à trouver - métaboliques, enzymatiques ou endocriniens - la formation de l'hémoglobine normale chez de tels sujets. Ou alors de faire persister chez eux des taux élevés d'hémoglobine foetale qui elle, est parfaitement fonctionnelle et compatible avec une vie normale.

Mais en attendant l'aboutissement de ces recherches, les résultats même partiels obtenus avec les autres procédés de traitement doivent interdire au médecin une attitude totalement négative devant son petit malade. A l'exemple d'autres maladies sanguines, il est de son devoir d'appliquer une thérapeutique pour, tout au moins, soulager la douleur de ces enfants infortunés.

Vu le Président de Thèse

Professeur SCHAPIRA

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

H.T. ADELSON

Long term dicoumarol administration as a therapeutic trial in sickle cell anemia ; report of a case.

New England Journ. Med CCLVI pages 353-354
21 fév. 1957.

E. ALEMAN, PEREZLEO jr, A. MARGOLLES, RODRIGUEZ MT. -
Anémie drépanocytaire et hypersplénisme

Rev. Cuba Ped. XXIV pages 1-8 janv. fév. 1962

A.C. ALLISON. -

Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection.

Brit. Med. Journ. I pages 290-294 6 fév. 1954.

J. ALLIUS. -

L'incidence pathologique éventuelle de la sickle cell anemia
Thèse de Marseille 1953, 79 pp.

L.J. ANDRE. -

Etudes sur l'action de la diaminodiphényl sulfone sur la drépanocytose

Médecine Tropicale XXI pages 59-61 janv. fév. 1961.

M.D. ARGUELLES-CASALS. -

Les ulcères de jambe dans l'anémie à hématies falciformes.

Presse Méd. LIX pages 956-957 4 juil. 1951

P. BOIVIN. -

Les hémoglobinopathies congénitales

Pathologie et Biologie VI page 705 mars 1957.

Y. BOUNAMEAUX. -

Action inhibitrice de la nivaquine et de divers anti-histaminiques sur la formation des hématies falciformes dans l'anémie drépanocytaire.

C.R. Soc. Biol. pages 425-426 1961.

S.T.E. CALLENDER, J.F. NICKEL, C.V. MOORE. -

Sickle cell disease studied by measuring the survival of transfused red blood cells.

Journ. Lab. Clin. Med. XXXIV page 90 1949

H. CHAPLIN, H.G. KEITEL, R.E. PETERSON. -

Hematologic observations on the patients with sickle cell anemia sustained at normal hemoglobin levels by multiple transfusions.

Blood XI pages 834-845 sept. 1956.

G. CHARMOT, R. REAYNAUD. -

Anémie drépanocytaire et ostéomyélite à Salmonelles (4 observations).

Soc. Méd. Afr. Occid. Fr. 9 juin 1958.

Relations entre l'ankylostome et la drépanocytose.

Soc. Path. exot. 14 janv. 1959.

Anémie drépanocytaire avec paraplégie spasmodique, sidérose hépatique et lésions osseuses ; nouvelle observation.

Soc. Méd. Afr. Noire Langue Fr. 11 mai 1959

Essais de traitement de l'anémie drépanocytaire par l'acétazolamide. A propos de dix observations.

Bull. Soc. Path. exot. LI pages 438-443
mai juin 1958.

G. CHARMOT, E. CHARMOT, J. MONFORT. -

Les altérations osseuses dans l'anémie drépanocytaire chez l'enfant.

Soc. Péd. 18 nov. 1958.

A.I. CHERNOFF, J.B. SHAPLEIGH, C.V. MOORE.

Therapy of chronic ulceration of the legs associated with sickle cell anemia.

Journ. Am. Med. Assoc. CLV pages 1487-1491
21 août 1954.

- C. CHOREMIS, K. KIOSSOGLOU, F. MAOUNIS, E. BAST. -
Amino-acid tolerance curves and amino-aciduria in
Cooley's and sickle cell anemias.
Journ. Clin. Path. XII pages 245-253 3 mai 1959.
- G.A. DALAND, W.B. CASTLE. -
A simple and rapide method for demonstrating sickling
of the red blood cells. The use of reducing agents
Journ. Lab. Clin. Med. XXXIII page 1082 1948.
- M. DERRE. -
Etude des syndromes falciformes.
Biologie et pathologie et anthropologie.
Thèse de Paris 1953 120 pp.
- C.C. DONEGAN, N.A. MAC ILWAINE, B.S. LEAVELL. -
Hematologic studies on patients with sickle cell
anemia following multiple transfusions.
Am. Journ. Med. XXVII page 29 1954.
- R. FOURQUET. -
Dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes
sicklémiques.
Thèse de Bordeaux 1952-1953 214 pp.
- N.O. FOWLER, O. SMITH, J.C. GREENFIELD. -
Arterial blood oxygenation in sickle cell anemia.
Am. Journ. Med. Sc. CCXXXIV pages 449-458
oct. 1957.
- J. GALITIS, J.A. ALEGRE, B. MOTOLA, J..HOLOGGITAS. -
Acetazolamide (Diamox) in sickle cell disease
Rhode Zeeland Med. Journ. XL pages 679-680
déc. 1957.
- T.W. GREEN, C.L. CONLEY, M. BERTHRONG. -
Liver in sickle cell anemia
Bull. Johns Hopkins Hosp. XCII pages 99-128
fév. 1953.
- M.S. GREENBERG, E.H. KASS. -
Studies on the destruction of red blood cells ;
observations on the role of pH in the pathogenesis
and treatment of painful crisis in sickle cell disease.
Arch. int. Med. CI pages 355-363 fév. 1958.

A.B. HENDESON, E.J. CROCKETT, C.H. WRIGHT. -

Effect of carbonic anhydrase inhibitors on the course of sickle cell disease.

Arch. Int. Med. CIV juillet 1959.

G. HILKOWITZ, W.W. MARTIN Jr. -

Sickle cell disease. New method of treatment. Preliminary report.

Brit. Med. Journ. n° 5039 3 août 1957

Sickle cell anemia. Comment on diagnosis and report on splenectomy in two sisters.

Arch. Int. Med. CVIII pages 109-113 juillet 1960.

J.F. JACKSON, J.L. ODOM, W.N. BELL. -

Amelioration of sickle cell disease by persistent fetal hemoglobin.

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXVII pages 867-879
23 sept. 1961.

G.F. JACOB. -

A study of the relationship between sickling and hookworms.

East Afr. Med. Journ. XXXIV pages 597-600
nov. 1957.

A.M. JOSEPHSON. -

Genetic disorders of hemoglobin formation.

Chicago Med. School III. Genetic control of hemoglobin formation ; types of anomalies of this formation. Clinical and therapeutic considerations.

Med. Clin. North. America XLVI pages 151-163
1962.

H.K. KHANDEL WAL. -

Acetazolamide in the treatment of sickle cell anemia.
nov. 1961.

R.C. LAM. -

Splenectomy for the treatment of sickle cell anemia.

Am. Journ. Surg. XCV pages 150-153 janv. 1958

C.E. LE PIERCE RATH. -

Evidence for folic acid deficiency in the genesis of anemia sickle cell crisis.

Blood XX pages 19-32 juillet 1962.

P. LEWIN, R.A. GOODELL jr. -

Postoperative blindness, with complete recovery in a patient with sickle cell anemia.

Brit. Journ. Med. page 1373 24 nov. 1962.

C.J. LEWTHWAITE. -

A trial of chemoprophylaxis in sickle cell anemia. Preliminary communication.

Esat Afr. Med. Journ. XXXIX pages 196-199 mai 1962.

LO JACONO, G. ARCARA, A. BELLISA. -

Effets de suppression de la splénectomie dans l'évolution de malades thalassémiques et thalassodrépanocytiques.

Minerva Med. LIII pages 1067-1069 7 avril 1962.

J.A. MADEL, A.P. SPIVACK. -

Surgical management of sickle cell anemia : the use of packed red blood cell transfusions.

Annals. Int. Med. XLVIII pages 399-406 fév. 1958.

G. MARCHAL, G. BILSKI-PASQUIER, J. DE GROUCHY, A. COMBRISSE,
R. DEPLANTE. -

Sur un cas de thalassodrépanocytose (maladie de Silverstroni-Bianco). Etude des hémoglobines et de la génétique. Splénectomie.

Revue Hématol. XV pages 291-306 août oct. 1960.

C. NWOKOLO. -

The diagnosis and management of sickle cell anemia.

W. Afr. Med. Journ. IX pages 194-203 oct. 1960

P. POLOSA, L. MOTTA, A. FALSAPERLA. -

Blocage in vitro du phénomène falciforme par l'action de l'acétazolamide (Diamox)

Boll. Soc. ital. Biol. sper. XXXV pages 1537 - 1539 30 nov. 1959.

S.M. RICE. -

Healing of chronic sickle cell leg ulcers with cortisone therapy.

Arch. Dermat. Syph. LXVIII page 576 nov. 1953.

T. RODMAN, R.M. MYERSON, B.H. PASTOR. -

Prevention of the painful crises of sickle cell anemia with prothrombinopenic anticoagulants. Report of a case.

Am. Journ. Med. Sc. CCXLII pages 707-711 déc. 1961.

J. ROSA. -

Données récentes sur les hémoglobines anormales

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 22 juin 1962.

G. RUSSO. -

Osservazioni sulla drepanocitosis e thalassodrepanocitosis in Sicilia.

Minerva Ped. Journ. XI (25-26) pages 709-710
30 juin 1959.

P.F. SALISBURY. -

Recovery from acute renal failure and acidosis in sickle-cell disease.

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIV pages 356-358
24 sept. 1960.

CH. SARROUY. - R. CABANNES, L. SENDRA. -

Drépanocytémie et paludisme à Plasmodium Vivax chez un enfant indigène algérien.

Soc. Péd. Alger 5 mars 1955.

M. SASS. -

ACTH and cortisone in treatment of sickle cell anemia. Report of a case.

New Engl. Journ. Med. CCXLVI pages 583-584
10 août 1952.

R.B. SCOTT. -

Sickle cell anemia. Pathogenesis and treatment.

Pediatric Clinics North Amer. IX pages 649-663 août 1962.

C.C. SPRAGUE, J.C. PATERSON. -

Rôle of the spleen and effect of splenectomy in sickle cell disease.

Blood XIII pages 569-581 juin 1958.

P.G. SULLIVAN., C.E. BUTTER-WORTH. -

Sickle cell hemoglobin-C disease treated by splenectomy.

South. Med. Journ. LIII pages 792-795 juin 1960.

C.B. UPSHAW, P.W. WILLIS III. -

The effect of anticoagulant preparations on the sickling phenomon

Journ. Nat. Med. Assoc. LIV pages 445-450.

J.P. WITVOET. -

A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes.
Considérations sur l'état actuel des maladies drépanocytaires.

Thèse de Paris 1956 125 pp.

M. YOYO. - M. BIBSTEIN, J. CASSIUS DE LINIVAL. -

Drépanocytose et hémoglobinopathies à la Martinique.
Leur traitement.

Presse Méd. Méd. LXX pages 2197-2200 3 nov. 1962.

BECQUET, R. - GASTEAU et HAPPI, C. -

Relation sur la fréquence de l'ulcère phagédénique
et de la drépanocytose au Cameroun.

Bulletin de la Société de Pathologie exotique
n° 53 de mai-avril 1960 page 160-64.

GRIVAUX. -

Les fibroses pulmonaires.

Maroc Médical. - 1959 33 1106-1113.

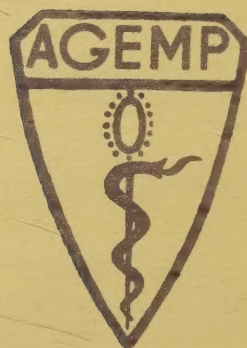
PIERON, DEMAY, JAGUILLAT, VERLEY, KOURILSKY. -

Infarctus splénique par insuffisance respiratoire au
cours d'une drépanocytose du blanc.

Bull. Mémoires Société Médicale des Hôpitaux
de Paris. - Paris 22 juin 62 p. 888.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I - Introduction	1
2 - Caractères biocliniques et génétiques des maladies drépanocytaires	6
3 - Hypothèses étiopathogéniques	18
4 - Dédutions thérapeutiques	25
5 - Conclusions	49
Bibliographie	I



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS - V •**

Téléphone : ODÉon 58-90